Compendiu de specialităţi medico-chirurgicale

Acest .PDF a fost alcătuit strict pentru a ajuta procesul de învățare și nu poate fi folosit în scopuri comerciale.
Nu poate fi editat, textul nu poate fi selectat sau copiat, pentru a respecta munca depusă în alcătuirea originalului.

Această asamblare reprezintă munca unei singure persoane, care vă propune insistent să contribuiţi la completarea ei. Identificaţi greşelile (mai multe în primele pagini ale volumului 1) şi transmiteți-le prin email la adresa **compendiu.ro@gmail.com** sub forma: Pagina 23, cuvântul "respiratr". Toate revizuirile vor fi aplicate şi o versiune actualizată a volumelor va fi publicată la începutul fiecărei săptămâni. Figurile vor fi, de asemenea, refăcute individual.

Parcurgerea volumelor şi corectarea greşelilor întâlnite poate contribui semnificativ la procesul de învăţare.
v1.0 - 21 Ianuarie 2018

Volumul 1



Pentru

ASSEMBLED BY

MORNINGSTAR

CAPITOLUL I - PNEUMOLOGIE

1. BRONHOPNEUMOPATIA OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Miron Alexandru Bogdan, Ştefan Dumitrache Rujinski, Tudor Constantinescu, Andrei-Alexandru Muntean

Definiţie. Precizări semantice

Conceptul de bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) s-a născut în anii de după 1970 din dorinţa de a caracteriza o entitate definită fiziopatologic prin sindrom Spirometric obstructiv, iar clinicopatologic prin conceptele de bronşită cronică şi emfizem pulmonar. Iniţial se cuprindea şi astmul bronşic, dar acumularea de informaţie morfopatologică şi progresele de cunoaştere de patogenie şi fiziopatologie au demonstrat rapid că astmul este o boală diferită. Manifestările clinice permit de cele mai multe ori distincţia dintre BPOC şi astm bronşic (AB).

Sindromul obstructiv bronşic este definit spirometric prin disfuncţia ventilatorie obstructivă al cărei substrat este afectarea inflamatorie difuză a bronhiilor medii şi mici. În BPOC el este minim reversibil, iar în astm este reversibil spontan sau prin terapie.

Definiţia BPOC (după Ghidul GOLD): este o afecţiune plurifactorială (condiţionată genetic, constituţional şi prin poluare cronică a aerului respirat) ce determină scăderea progresivă şi lentă a VEMS cu reversibilitate minimă, nesemnificativă şi caracterizată de un sindrom inflamator cronic ca răspuns la factori iritativi cronici din aerul respirat[1].

Cuvintele-cheie ale acestei definiţii sunt: condiţionare genetică („predispoziţie”), progresivitate a sindromului obstructiv (evidenţiată prin scăderea VEMS), inflamaţie cronică şi iritaţia cronică prin noxe aeriene (fumat şi/sau factori de mediu profesional sau habitual).

Leziunile cauzative ale obstrucţiei bronşice sunt emfizemul şi inflamaţia cronică a căilor aeriene. Ele sunt invariabil coexistente, dar în grade diferite.

Emfizemul se defineşte prin distrucţia septurilor alveolare şi mărirea consecutivă, anormală şi persistentă a teritoriilor aeriene distale bronhiolelor terminale, fără o fibroză evidentă.



Bronşita cronică se defineşte prin hipersecreţie cronică sau recurentă, ale cărei consecinţe sunt tuse şi expectoraţie cel puţin trei luni pe an, doi ani consecutiv. Există bronşitici cronici care nu au sindrom obstructiv; vechii fumători (peste 20 de ani de fumat) sunt de obicei şi tuşitori cronici.

Disfuncţia obstructivă cronică ireversibilă nu este patognomonică pentru BPOC. Există şi alte boli obstructive cronice ireversibile care trebuie distinse pe criterii clini- co-paraclinice de BPOC: fibroza post tuberculoasă, sarcoidoza, bronşiectaziile, fibroza chistică, bissinoza, bronhiolitele obliterante (postvirale sau post-transplant pulmonar etc.). Boala cel mai greu de diferenţiat de BPOC este uneori astmul bronşic. Deşi sindromul inflamatoriu din astm şi BPOC are un substrat celular şi molecular diferit, există forme de astm sever care mimează BPOC. Cei mai mulţi autori consideră că aceste două boli coexistă la unii bolnavi (de exemplu situaţia unor astmatici care fumează mult timp).

BPOC este o boală lent evolutivă, iar una din consecinţele sale tardive este **insuficienţa respiratorie cronică obstructivă (IRCO).**

Conceptele de BPOC, emfizem şi bronşită cronică sunt definite pe criterii distincte: funcţional, anatomopatologic şi clinic.

Tabagismul reprezintă factorul de risc şi etiologic cel mai important. Cum taba- gismul este factor de risc pentru numeroase alte boli, cercetările ultimilor 10 ani tind să includă BPOC într-un complex de boli cronice având un substrat inflamatoriu asemănător (uneori cu tulburătoare elemente comune) ceea ce face ca aceste boli să se asocieze frecvent. Aceste boli sunt: ateroscleroza (cu bolile vasculare sistemice consecutive), diabetul zaharat de tip 2, hepatita cronică, osteoporoza, miopatia cronică; unii asociază şi depresia. Creşterea speranţei de viaţă caracteristică perioadei contemporane face acest fenomen de asociere morbidă încă şi mai pregnant.

Epidemiologie

Tabagismul, mai cu seamă sub forma fumatului de ţigarete, reprezintă cel mai important factor de risc pentru BPOC. Nu este de mirare faptul că prevalenţa acestei boli a crescut extrem de mult în ultimii 50 de ani, de când fumatul/tabagismul a devenit cea mai mare endemie mondială: peste un miliard de fumători pe Terra, cu ţări în care prevalenţa fumatului se situează între 30 şi 50% din populaţia adultă. Date epi- demiologice referitoare la BPOC sunt greu de obţinut, anchetele epidemiologice bazân- du-se pe chestionare validate.

„În SUA 14% din bărbaţii albi fumători aveau o disfuncţie ventilatorie obstructivă definitorie a unei BPOC, în comparaţie cu nefumătorii care prezentau doar 3% disfuncţii obstructive. Numărul cazurilor de BPOC din SUA era estimat în 1996 la 14 milioane, cu o prevalenţă în populaţia generală adultă de 4-6% la bărbaţi şi 1-3% la femei. Tot în SUA, ea reprezintă a 4-a cauză de mortalitate şi singura care manifestă tendinţă la creştere (rata mortalităţii prin BPOC crescând cu 71% între 1966-1986). Datele nord americane indică prevalenţe mai mici pentru indivizii de culoare, ceea ce este un argument că factorii genetici influenţează dezvoltarea BPOC.”

„în Franţa se estimează numărul fumătorilor purtători de bronşită cronică la cca 2,5 milioane din care cca 800.000 prezintă BPOC. Din cei cu BPOC se află în stadiul de IRCO estimativ o cincime, deci cca 150-200.000.”



În Romania un studiu din anul 2011 pe 9639 de subiecţi peste vârsta de 40 de ani a arătat o prevalenţă de cca 6%. Prevalenţa tabagismului în populaţia generală era în anul 2011 de 26% fumători activi şi cca 2% fumători ocazionali.

Statisticile OMS prevăd un loc 3 în lume a BPOC printre toate cauzele de mortalitate în anul 2020 şi a 5-a cauză mondială de pierdere de DALY (disability adjus- ted life year - suma anilor pierduţi prin mortalitate prematură sau disabilitate).

„În România mortalitatea prin BPOC la bărbaţi (cu vîrsta între 65-74 de ani) era în 1984 de cca 400%ooo, situându-ne pe primul loc în statistica mondială a acelei epoci. Procedând analogic cu cifrele de prevalenţă din alte ţări europene se poate estima că actualmente în România există cca 800.000 fumători cu bronşită cronică, din care cca 120.000 au BPOC, iar 30-35.000 se află în stadiu de IRCO. Dintre aceştia, 13-14.000 ar avea nevoie de oxigenoterapie cronică la domiciliu. Estimarea aceasta nu are în vedere decât fumatul ca factor de risc al BPOC şi ignoră alţi factori de risc precum cei de natură ocupaţională. Aceştia ar putea adăuga un procent cam de 10% la cifrele estimative."

Factori de risc

Funcţia respiratorie se estimează prin VEMS şi prezintă o tendinţă naturală de scădere în decursul vieţii. Valoarea scăderii anuale a VEMS nu este în mod normal prea mare, ci de ordinul 15-30 ml/an. „Factorii de risc sunt acei factori susceptibili de a creşte rata de degradare a VEMS. Factorii de risc pot acţiona în orice perioadă a vieţii: înainte de naştere (influenţând dezvoltarea aparatului respirator), în copilarie în perioada de creştere (nivel maximal atins mai scăzut), în faza de platou a VEMS (debut precoce al declinului VEMS) şi în faza de declin (ritm accelerat de scădere a VEMS)."

Valoarea VEMS la un anumit moment al vieţii depinde astfel de trei factori: valoarea de start (parametrii la naştere ai funcţiei repiratorii), factorii de risc externi şi factorii de risc individuali.

Valoarea de start este dată de parametrii la naştere ai funcţiei respiratorii.

Indivizii cu parametrii mai mici respiratori la naştere îşi vor începe degradarea din cursul vieţii de la valori mai mici, ceea ce va determina o scădere a vârstei de atingere a pragului de boală.

La naştere funcţia respiratorie este condiţionată de parametri genetici, iar premarturitatea poate genera dimensiuni pulmonare mai mici. „Fumatul matern are ca rezultat naşterea unor copii a căror CV poate fi cu până la 10% mai scăzută decât la copiii din mame nefumătoare, având în plus un risc crescut de infecţii respiratorii în cursul primilor ani de viaţă; pneumoniile grave din perioada vieţii de sugar pot induce la rândul lor sechele indelebile în ceea ce priveşte dezvoltarea ulterioară a aparatului respirator".

Factori de risc externi

Fumatul reprezintă cel mai important factor de risc cunoscut în ceea ce priveşte BPOC. Fumătorii susceptibili de a dezvolta BPOC comun au o scădere a VEMS de cca 50-60 ml/an, unii atingând valori de 90-100 ml/an. BPOC a devenit o problemă de sănătate publică odată cu introducerea fumatului de ţigarete ca principal mod de consum al tabacului în timpul primului război mondial. Circa 90% din cazurile de BPOC sunt datorate fumatului. Durata fumatului ce determină instalarea bolii este în medie de



20 de ani (la un cuantum de cel puţin 20 pachete-an), iar evoluţia este lentă şi insidioasă, neforţând pacientul să abandoneze fumatul decât tardiv.

Poluanţii atmosferici pot reprezenta o etiologie unică (mai ales în mediile industriale poluante) sau factori etiologici accesorii în combinaţie cu fumatul. Mediile industriale cele mai expuse sunt cele din industria siderurgică (turnătorii, cuptoare de producţie), extractivă (mine de cărbuni, metale feroase sau neferoase), chimică (producţie sau prelucrare de SO_2, NO_2, clor, amoniac etc.), mediile de sudură, vopsitorie/boiangerie (solvenţi volatili), industria cauciucului sintetic (negru de fum, producţie de anvelope) etc.

Agricultura expune la poluare atmosferică prin produşii volatili gazoşi rezultaţi din descompunerea substanţelor organice sau anorganice folosite ca îngrăşăminte pe câmp. Poluare semnificativă se întâlneşte şi în mediile de zootehnie.

în ţările Lumii a Treia s-au descris poluări cauzatoare de BPOC prin mediul poluat de fum de lemn utilizat pentru gătit şi încălzirea locuinţelor.

Factorii de risc individuali

Deficitul genetic de alfa-1-antitripsină (AAT). Mucoasa bronşică suferă în timpul vieţii numeroase microagresiuni atât prin substanţele poluante inhalate, cât şi prin factori infecţioşi. Aceşti factori de agresiune locală induc recrutare activă de celule imunocompetente (mai ales macrofage şi PMN) care, excitate şi uneori prin necroză, eliberează enzime proteolitice. Aceste enzime (catepsina, elastaza şi hidrolazele) reprezintă enzime proteolitice care pot autodigera propriile structuri proteice celulare sau din interstiţiu dacă nu s-ar produce acţiunea protectivă a antiproteazelor. Dintre antiproteaze cel mai bine studiat ca efect şi semnificaţie este AAT. Deficitul de AAT determinat prin mutaţii genice lipseşte mediul tisular pulmonar de această protecţie, rezultatul fiind emfizemul pulmonar consecutiv disrupţiilor de pereţi alveolari. Acest emfizem este de tip panacinar, foarte sever şi apare la oameni tineri (până în 40 de ani) mai ales dacă sunt fumători. „Indivizii cu alele heterozigote sau homozigote asociate cu deficit de sinteză de AAT (PiMZ sau PiZZ) vor prezenta valori serice scăzute ale AAT protectoare (sub 10% din normal) ceea ce va determina o accelerare a evoluţiei leziunilor de tip emfizematos”. Scăderea VEMS va fi foarte accelerată (între 100 şi 150 ml de VEMS pe an), iar dacă se asociază şi fumatul se poate ajunge la cifre record de 150 ml/an, în forme precoce de BPOC extrem de grave. Acest model de risc genetic este extrem de clar, dar el nu se regăseşte în populaţia de bolnavi cu BPOC decât într-o proporţie de 1%.

Polimorfismele genice „în locusurile altor gene (regiunea de control a genei TNF-alfa şi epoxid hidrolaza microsomială) sunt asociate cu creşteri de 10-15 ori a riscului de BPOC, dar prevalenţa în populaţie şi deci ponderea reală a unor asemenea anomalii genice nu sunt evidente. Faptul că există familii cu concentraţii mari de BPOC sugerează importanţa unor factori genetici în etiologia bolii, ca şi observaţia că nu toţi fumătorii dezvoltă BPOC”.

Hiperreactivitatea bronşică (HRB) la metacholină şi **statusul socio-economic** scăzut sunt asociate cu o scădere accelerată a VEMS respectiv, cu o prevalenţă crescută a BPOC. Nivelul educaţional scăzut, venitul slab, alimentaţia deficitară (mai ales în legume şi fructe proaspete care conţin factori antioxidanţi) se corelează cu riscul crescut de boală.



Morfopatologie

BPOC reprezintă o boală care, din punct de vedere morfopatologie, afectează întreaga structură pulmonară. Descrierea sistematică a acestor modificări se referă la leziunile: 1. căilor mari aeriene, 2. căilor mici aeriene (periferice), 3. parenchimului pulmonar (alveole şi interstiţiu), 4. vascularizaţiei pulmonare.

In faze mai avansate ale bolii se vor modifica şi muşchii striaţi şi miocardul, iar insuficienţa respiratorie cronică împreună cu cordul pulmonar cronic decompensat induc o afectare morfofuncţională a întregului organism.

Complexul modificărilor morfopatologice din BPOC este suficient de specific, iar consecinţele fiziopatologice ale acestuia determină un tablou caracteristic ce regrupează sindroamele de: disfuncţie ventilatorie (obstructivă sau mixtă - restrictiv şi obstructivă), insuficienţa respiratorie (acută sau cronică), insuficienţa cardiacă. Relaţia dintre modificările morfopatologice şi corolarul lor fiziopatologic deşi evidentă, nu poate fi prezentată ca o cauzalitate lineară de tip “anomalie structurală-disfuncţie”. Acest fapt, coroborat cu marile progrese înregistrate în înţelegerea mecanismelor celulare şi moleculare ale bolii, a justificat introducerea conceptului de remodelare tisulară, mai exact de remodelare bronşică şi vasculară pulmonară. Remodelarea miocardică determinată de instalarea cordului pulmonar cronic are similitudini cu remodelarea din alte forme de insuficienţă cardiacă. în general, conceptul de remodelare tisulară se defineşte drept remanierea complexă a unui ţesut plasat într-un anume context patologic, modificările dovedind un grad semnificativ de constanţă şi o relaţie indelebilă dintre structura şi alterarea funcţională a acelui ţesut.

În acest paragraf nu ne vom ocupa decât de modificările de structură pulmonară.

1. Căile aeriene mari prezintă o marcată hiperplazie şi hipertrofie a glandelor submucoase, asociate cu hiperplazia celulelor caliciforme. Aceste modificări sunt responsabile de hipersecreţia bronşică şi de hipervâscozitatea secreţiei bronşice la pacienţii cu BPOC. Alte modificări sunt mai puţin constante şi se referă la hipertrofia moderată a musculaturii netede bronşice şi la atrofia inelelor cartilaginoase traheobronşice responsabile de alterarea proprietăţilor lor mecanice (un anumit grad de traheo-bronho- malacie). La nivelul peretelui căilor mari respiratorii se întâlneşte şi un infiltrat inflamator format din PMN, limfocite şi macrofage. Consecinţele globale ale acestor modificări sunt îngroşarea peretelui bronşic (care devine mai puţin compliant) şi modificarea segmentară a calibrului bronşic asociată cu prezenţa de secreţii abundente şi reologic anormale.

2. Căile mici aeriene sunt sediul leziunilor celor mai caracteristice ale BPOC. Boala poate fi descrisă ca o bronhiolită lent evolutivă de etiologie cel mai adesea tabagică. Modificările sunt caracterizate de înlocuirea epiteliului monostratificat ciliat cu un epiteliu pluristratificat de metaplazie malpighiană, asociată cu o marcată hiperplazie a celulelor caliciforme. Peretele bronhiolar este sediul unui marcat infiltrat inflamator format din PMN, limfocite de tip CD8 activate, de macrofage şi fibroblaste. Un grad variabil de fibroză determină rigidizarea şi distorsiunea peretelui bronşic; acestea, asociate cu prezenţa de secreţii vâscoase, induc obstrucţii parcelare de arbore bronşic. Consecinţa globală a acestor modificări este sindromul obstructiv “de căi mici”, evolutiv şi ireversibil.

3. Parenchimul pulmonar este afectat prin leziunea cea mai caracteristică: emfizemul pulmonar. Expresia emfizemului este distrucţia septurilor alveolare asociată cu



dilatarea spaţiilor alveolare distale bronhiolelor terminale, fără o fibrozare marcată a interstiţiului restant. După cum modificările interesează global acinul sau doar o parte a sa, se descriu emfizemul panlobular şi emfizemul centrolobular.

Emfizemul centrolobular este tipul cel mai prevalent întâlnit în BPOC, el fiind esenţialmente legat de tabagism. Leziunile caracteristice emfizematoase se regăsesc în zona centrală acinară fiind legate de bronhiolele respiratorii şi de canalele alveolare. Alveolele adiacente acestor căi mici respiratorii sunt afectate de infiltratul inflamator şi manifestă din plin distrucţii de perete în timp ce alveolele din periferia acinului sunt indemne. Dilatarea structurilor centroacinare determină apariţia de mici bule centroaci- nare ("centrolobulare").

Emfizemul panlobular afectează global întreaga arie acinară. Dilataţiile de tip bulos vor fi mai ample şi vor interesa mai cu seamă lobii inferiori. Paradigma acestui tip de emfizem este reprezentată de bolnavii cu deficit de alfa-1-antitripsină deşi şi alţi bolnavi cu BPOC pot dezvolta leziuni parcelare de emfizem panlobular. Emfizemul panlobular se regăseşte într-o mică măsură la indivizii vârstnici reprezentând morfopatologia "îmbătrânirii" plămânului. Uneori bolnavii de BPOC pot dezvolta bule voluminoase care au consecinţe fiziopatologice şi terapeutice particulare. Dezvoltarea tomografiei computerizate şi utilizarea unor programe special create permit cuantificarea leziunilor emfizematoase şi, ipso facto, diagnosticarea radiologică obiectivă a BPOC.

4. Vascularizaţia pulmonară prezintă modificări mai cu seamă în sectorul arterial, concretizate de remodelarea vasculară caracteristică arteriopatiei hipoxice pulmonare, substrat al hipertensiunii pulmonare secundare. Descrierea acestor modificări se va face la capitolul dedicat cordului pulmonar cronic.

Patogenie şi remodelarea bronşică în BPOC

Etiologia BPOC este reprezentată de expunerea cronică la agenţi de poluare atmosferică, cel mai adesea reprezentaţi de autopoluarea respiratorie prin fumat. Sursele de poluare nontabagică sunt legate de anumite contexte profesionale ce au fost prezentate mai sus.

Deseori se consideră că expunerea profesională agravează efectele fumatului dacă pacientul este şi fumător.

Fumul de ţigară are o compoziţie extrem de complexă, însumând peste 4000 de substanţe volatile distincte. Contactul frecvent dintre componentele fumului de ţigară şi celulele mucoasei bronşice joacă rolul unor microagresiuni repetitive care determină leziuni celulare ce necesită intervenţia unor mecanisme reparatorii. Se ştie, de asemenea, că anumite substanţe prezente în acest fum induc activarea celulelor din peretele bron- şic secretoare de citokine sau mediatori, unele cu efect chimiotactic pozitiv pentru celule proinflamatorii (PMN, limfocite şi macrofage). în mod normal, integritatea citoarhitectonică a peretelui bronşic este asigurată prin integritatea matricei extracelulare. Matricea extracelulară este un edificiu tridimensional ordonat format din 60-70% proteoglicani (larg majoritari în alte ţesuturi), din 25-30% fibre de elastină şi doar 0,5% fibronectină. Atunci când se produce o agresiune, matricea extracelulară suferă o mică degradare proteolitică. Enzimele proteolitice implicate în remanierea matricei sunt: elastaza şi metaloproteinazele. Sursele cele mai importante de elastază sunt PMN şi macro- fagele excitate funcţional. Dintre metaloproteinaze cea mai importantă este colagenaza,



capabilă de a degrada proteoglicanii. Integritatea structurală a matricei extracelulare este menţinută graţie unui echilibru dinamic subtil dintre producţia şi degradarea proteolitică a acesteia. Activitatea excesivă a enzimelor proteolitice este controlată inhibitoriu de către un complex de factori circulanţi plasmatici, dar activi la nivelul peretelui bronşic. Cea mai importantă moleculă este alfa-1-antitripsina, dar active sunt şi beta-1-anticolagenaza şi alfa-2-macroglobulina. în cursul proceselor microlezionale şi reparatorii succesive compoziţia în microfibre se alterează prin scăderea proporţiei de fibre de elastină şi producţia excesivă de fibre de colagen, aşezate dezordonat. Aşezarea lor dezordonată induce pierderea proprietăţilor elastice ale parenchimului pulmonar şi fibrozarea progresivă a pereţilor bronşici şi structurilor vasculare.

Una din teoriile patogeniei BPOC consideră că dezechilibrul proteaze-antiprotea- ze favorizează evoluţia leziunilor specifice de emfizem. Acest fapt a şi fost confirmat de identificarea unei populaţii umane cu deficit congenital genetic determinat de AAT, dar fenomenul cunoscut drept profil homozigotic pentru alelele nonproductive de AAT (Pizz) este extrem de rar (nu mai mult de 1,5 sau 2% dintre pacienţii cu BPOC), ceea ce nu poate satisface explicaţia exclusivă a unei afecţiuni cu prevalenţa BPOC. în plus, acest tip de emfizem este pur panacinar şi apare la vârste tinere (în jur de 40 de ani).

O a doua teorie patogenică a BPOC consideră că leziunile ce determină alterarea peretelui bronşic sunt datorate unui dezechilibru dintre oxidanţii şi antioxidanţii produşi la nivelul peretelui bronşic. Fumul de ţigară conţine numeroşi agenţi oxidanţi, iar PMN şi macrofagele excitate produc la rândul lor molecule oxidante (peroxizi). Această pletoră de molecule oxidante inhibă efectul local al AAT şi favorizează acţiunea locală a proteazelor. Se presupune că agenţii oxidanţi ar putea afecta şi direct matricea extracelulară.

Drept sinteză, actualmente se crede că efectele repetitive locale ale fumului de ţigară induc un efect chimiotactic pozitiv, iar prin molecule de adeziune (VLA-1) sunt reţinute la nivelul peretelui bronşic macrofage activate şi PMN. Acestea la rândul lor induc sosirea de limfocite CD8 activate (CD25) şi conduc la activarea fibroblastelor şi a miofibroblastelor. Acest complex de celule realizează un proces de tip inflamator cronic specific şi substanţial diferit de cel din astmul bronşic în care, pe primul plan, se găsesc eozinofilele şi mediatorii produşi de ele.

În această inflamaţie cronică procesele reparatorii tisulare care implică regenerarea şi înlocuirea celulelor lezate presupun următoarea succesiune de evenimente: 1. activarea macrofagelor; 2. eliberarea de factori de creştere şi de citokine fibrozante; 3. activarea fibroblastelor şi a miofibroblastelor; 4. liza şi sinteza de fibre elastice; 5. creşterea sintezei de fibre de colagen; 6. depunerea de fibre de colagen; 7. remanierea matricei extracelulare; 8. activarea metaloproteinazelor şi a inhibitorilor lor.

Consecinţa remodelării bronşice este reprezentată de îngroşarea marcată a peretelui bronşic. La acelaşi coeficient de constricţie a fibrelor netede bronşice rezistenţa la flux va creşte de 15 ori faţă de bronhia normală. O sumă de alţi factori par să concure şi la o modificare fenotipică a fibrei musculare netede bronşice care devine hiperplazică şi mai veloce. Acest fenomen explică apariţia la unii bolnavi de BPOC a fenomenului de hiperreactivitate bronşică.

Datele prezentate mai sus punctează domeniile cercetării fundamentale din domeniul BPOC întru identificarea unor mijloace terapeutice capabile de a bloca procesele



inflamatorii bronşice din BPOC şi de a găsi metode care să ducă la reversibilitatea leziunilor constituite de remodelare.

Clinica BPOC

Semne şi simptome

Semnele şi simptomele BPOC se instalează progresiv şi trebuie căutate activ în cursul anamnezei şi a examenului fizic. Principalele semne şi simptome întâlnite sunt *tuşea cronică productivă* şi *dispneea de efort* (aceasta din urmă fiind cea mai frecventă cauză de prezentare la medic), dar şi *scăderea calităţii vieţii.*

Tusea şi expectoraţia cronică reprezintă un semn aproape nelipsit în tabloul bolii. **Tusea cronică** precede sau este sincronă cu debutul dispneei la 75% dintre pacienţii cu BPOC. **Bronşita cronică,** parte componentă a definiţiei BPOC, este definită drept o tuse zilnică (sau care afectează bolnavul în majoritatea zilelor unei săptămâni) cel puţin trei luni pe an, minim doi ani consecutiv.

Tusea prezintă o prevalenţă mare în rândul populaţiei generale. în schimb, fumătorii se plâng mult mai rar de aceasta, deoarece consideră că a tuşi este "un fapt normal pentru cine fumează". Anamneza trebuie să fie deseori insistentă pentru a identifica vechimea reală şi intensitatea tusei. Frecvent tusea este descrisă ca o tuse matinală, iniţial intermitentă, apoi zilnică. Tusea din AB prezintă episoade de exacerbare paroxistică, deseori nocturne şi la contactul cu un factor declanşator. Aceste elemente pot fi utile pentru diferenţierea celor două entităţi.

Expectoraţia este greu de cuantificat la pacienţii aflaţi în perioada stabilă a bolii, deoarece cea mai mare parte a sputei este înghiţită.

Sputa obişnuită (din afara exacerbărilor) este albicioasă şi aderentă (caracter mucos). în perioadele de exacerbare a BPOC volumul sputei creşte, iar caracterul ei devine purulent (semn al numărului mare de PMN alterate)[2].

BPOC se asociază deseori cu alte boli, dintre care cea mai redutabilă este cancerul bronhopulmonar. Orice schimbare de caracter al tusei sau apariţia de spute hemoptoice trebuie să ducă la recomandarea efectuării unei radiografii toraco-pulmonare standard, iar în caz de persistenţă a sputelor hemoptoice este indicată o fibrobronhoscopie. Există chiar opinia îndreptăţită că atunci când un fumător suspect de BPOC se află la primul control medical pentru tuse sau dispnee să se efectueze o radiografie toracică. Relatarea unei expectoraţii cronice, zilnice şi purulente reflectă în 80% din cazuri prezenţa unor bronşiectazii.

Dispneea este simptomul cel mai caracteristic pentru pacienţii cu BPOC. Atunci când ea este manifestă se asociază cu disfuncţia ventilatorie obstructivă ce defineşte boala. Apariţia ei se asociază cu un prognostic mai prost şi cu o incapacitate mai mare.

Dispneea se defineşte drept senzaţia de efort respirator crescut sau disproporţionat. Iniţial dispneea este de efort, cu caracter lent progresiv până când, într-un târziu devine dispnee de repaus. Caracterul lent progresiv face dificilă autoevaluarea intensităţii sale în timp de către pacient. Majoritatea prezintă dispnee de efort cu mult timp înainte de a solicita un consult medical, iar de cele mai multe ori, pacientul asociază nejustificat debutul dispneei cu un eveniment acut (o exacerbare). Astfel, în cadrul anamnezei sunt necesare întrebări ajutătoare care să ofere bolnavului repere de timp şi de severitate. Utilizarea musculaturii accesorii, vizibilă la inspecţia pacientului, apare ceva mai tardiv în evoluţia dispneei.



Există mai multe unelte clinice dezvoltate pentru a obiectiva şi a cuantifica dispneea. În cele ce urmează le cităm pe cele ce au fost înglobate ca element de evaluare şi stadializare în Ghidul GOLD.

***COPDAssessmentTest (CAT)* este un chestionar ce cuprinde 8 afirmaţii pe care pacientul le notează cu un scor de la 0 la 5 puncte, în funcţie de aprecierea subiectivă a simptomatologiei, fiind folositor la monitorizarea impactului bolii asupra pacientului. Scorul maxim este astfel de 40, acesta reprezentând o simptomatologie foarte severă. Un scor de 10 este considerat semnificativ în Ghidul GOLD.**

***Scara Modified Medical Research Council (mMRC)* îşi propune să cuantifice dispneea pacientului într-un mod obiectiv referitor la nivelul de efort pe care acesta poate să îl efectueze. Dispneea este evaluată printr-un scor de la 0 la 5 puncte, un scor mai înalt însemnând o severitate mai mare. Un scor de 2 este considerat semnificativ în Ghidul GOLD.**

Ambele chestionare sunt disponibile în limba română şi servesc, împreună cu evaluarea obiectivă spirometrică la încadrarea pacientului într-o grupă ce dictează şi atitudinea terapeutică.

Scara Borg, spre deosebire de CAT şi mMRC cuantifică dispneea după un efort imediat (de exemplu în cadrul unui test de mers de 6 minute); bolnavul îşi apreciază dispneea după un scor de la 0 (fără dispnee) - la 10 (dispnee extrem de severă).

Dispneea se poate agrava brusc fie în contextul unei exacerbări a BPOC, fie dacă se asociază o altă boală: insuficienţă cardiacă stângă, pneumonie, trombembolism pulmonar, pneumotorax etc. Evaluarea pacientului trebuie să fie atentă pentru a nu rata diagnosticul corect.

Atunci când VEMS scade <30% din valoarea prezisă dispneea se manifestă la eforturi minime. Pentru alte valori ale VEMS intensitatea ei este percepută de către pacient cu variaţii, ceea ce face ca el să afirme “zile bune” şi “zile rele”.

Uneori bolnavii de BPOC se plâng de respiraţie zgomotoasă, unii evocând chiar şuierături (wheezing). Această relatare poate pune problema diagnosticului diferenţial cu astmul sau cu alte entităţi: cornaj laringotraheal, pseudowheezing laringian emoţional etc. Dacă se insistă, anamneza poate obţine distincţia de către pacient între şuierătură şi respiraţie zgomotoasă cu “hârâială”, mai caracteristică pentru BPOC.

Nu în ultimul rând, anamneza activ condusă poate evidenţia simptome ale sindromului de apnee în somn (SAS). Semnele generale ale SAS pot fi prezente: somnolenţă diurnă, senzaţie de somn neodihnitor, tulburări de concentrare intelectuală sau de memorie. Mai ales bolnavii obezi prezintă sforăit nocturn intens, iar aparţinătorii relevă episoadele de oprire a respiraţiei (apnee). Pentru cuantificarea somnolenţei diurne se foloseşte chestionarul Epworth şi variantele sale.

Examenul fizic

Examenul fizic al pacientului cu BPOC are sensibilitate şi specificitate reduse.

Inspecţia nu este semnificativă decât la bolnavii în stadii avansate de boală. Pacientul este obez sau dimpotrivă hipoponderal, cu o slăbire importantă în ultimele 6- 12 luni. Pacienţii pot apărea cianotici, cu dispnee de repaus, adoptând “poziţia de luptă”,



şezândă cu membrele superioare sprijinite pe pat sau pe un plan tare anterior (spetează de scaun sau masă). Pacientul poate fi polipneic şi cu dificultăţi de a vorbi cursiv pentru a-şi menaja volumul curent, care chiar în repaus se face cu prea puţine rezerve ventilatorii.

Respiraţia cu buzele pensate este evocatoare pentru o obstrucţie bronşică importantă. Adevărat auto-PEEP, creşterea presiunii expiratorii prin pensarea buzelor împiedică colabarea expiratorie a bronhiilor mici, uşurând senzaţia subiectivă de dispnee expiratorie. Aspectul toracelui „în butoi" decurge din mărirea diametrului anteroposterior şi orizontalizarea coastelor, secundare hiperinflaţiei pulmonare.

Modificările inspiratorii sunt reprezentate de utilizarea musculaturii respiratorii accesorii evidentă la nivelul gâtului (contracţia scalenilor şi a sternocleidomastoidienilor). Toracele are mişcări sugestive în inspir: partea superioară are o mişcare înainte şi în sus, iar partea inferioară îşi scade diametrul transversal (semnul Hoover). În inspir se poate constata şi tirajul costal (contracţia activă a muşchilor intercostali şi aspiraţia peretelui prin presiunea negativă inspiratorie importantă) precum şi depresia spaţiilor supraclaviculare şi suprasternal.

Modificările expiratorii se evidenţiază prin utilizarea musculaturii abdominale la expir, acesta fiind prelungit.

Percuţia decelează hipersonoritate pulmonară difuză şi diminuarea excursiilor hemidiafragmelor (manevra Hirtz) secundară hiperinflaţiei pulmonare. **Auscultatoriu** se evidenţiază un murmur vezicular difuz diminuat, cu expir prelungit şi cu supraadăuga- re de raluri bronşice ronflante şi uneori sibilante.

împărţirea BPOC în cele două forme clinice clasice („blue-bloater"- cu predominanţa bronşitei şi „pink-puffer" cu predominanţa emfizemului) este uneori greu de aplicat în practica clinică, întrucât fiecare caz de BPOC este o combinaţie în grade variabile de emfizem şi bronşită.

Semnele fizice de severitate sunt: utilizarea intensă a muşchilor accesori, frecvenţa respiratorie peste 25/minut, alura ventriculară peste 110/minut, semne de oboseală musculară (depresia paradoxală a abdomenului în inspir), flapping tremor ca semn de encefalopatie hipercapnică şi alterarea conştienţei (somnolenţă sau comă grad I-II).

Diagnosticul pozitiv şi diferenţial

Diagnosticul BPOC presupune trei etape: suspiciunea, confirmarea şi diagnosticul diferenţial.

Suspiciunea de diagnostic se emite la pacienţii care relatează asocierea clinică de tuse, expectoraţie şi dispnee cronică într-un context etiologic sugestiv: cel mai adesea tabagism de minim 20 pachete/an sau expunere profesională la noxe respiratorii de minim 10-15 ani. Tusea este intermitentă sau zilnică, rareori nocturnă, dispneea este persistentă şi progresivă, cu agravare la efort şi la infecţii respiratorii.

Confirmarea se face prin efectuarea spirometriei/pneumotahogramei. Pentru diagnostic se foloseşte raportul VEMS/CVF <0,7 înregistrat după administrarea unui bron- hodilatator (în practică: la 15 minute după administrarea corectă a 4 puff-uri de Ventolin).

Diagnosticul diferenţial se face cu alte boli cronice inductoare de tuse, expectoraţie şi dispnee.

Aceste boli sunt:

- astmul bronşic (există un fond de atopie, dispneea prezintă exacerbări paroxistice cu reversibilitate mai rapidă, crizele sunt deseori nocturne, există reversibilitate la betamimetice sau la corticosteroizi);



- bronşiectaziile (pe primul plan al tabloului clinic se află bronhoreea cronică predominant purulentă);
- sindromul posttuberculos;
- bisinoza (specific legată de expunerea la scame de bumbac);
- mucoviscidoza (în variantele clinice incomplete în care predomină manifestările respiratorii).

Investigaţii paraclinice şi evaluarea severităţii

Pacienţii suspecţi de a suferi de BPOC trebuie exploraţi paraclinic pentru a confirma diagnosticul şi pentru a evalua gradul severităţii, implicit prognosticul şi rata de progresie a bolii. Investigaţiile sunt necesare atât în evaluarea bolnavilor din perioada de stabilitate clinică, cât şi în perioadele de exacerbare a BPOC. Mijloacele de explorare sunt: explorările funcţionale respiratorii (EFR), radiologia, gazele sanguine. Alte explorări paraclinice sunt necesare doar în condiţii speciale.

1. Explorările funcţionale respiratorii sunt reprezentate de *spirometrie*, la care se poate adăuga *pletismografia corporeală* şi/sau *factorul de transfer al monoxidului de carbon.*

Spirometria se practică actualmente de cele mai multe ori sub forma de pneumotahogramă (curbă Flux/Volum). VEMS reprezintă cel mai utilizat parametru de identificare a sindromului obstructiv. De remarcat faptul că reproductibilitatea şi sensibilitatea acestui indice nu sunt perfecte şi că el este un indice integrativ, depinzând de înţelegerea şi cooperarea pacientului, de starea muşchilor săi respiratori şi de elasticitatea parenchimului pulmonar şi a peretelui său toracic. Alte modificări ale curbei F/V sunt scăderea CV şi a raportului VEMS/CV (indicele Tiffeneau). Dacă se constată o disfuncţie obstructivă, este obligatorie evaluarea reversibilităţii la un beta-2-mimetic cu efect rapid. Această practică trebuie luată în considerare în primul rând pentru diagnosticul diferenţial cu astmul bronşic.

Testele trebuie interpretate cu prudenţă, iar datele actuale atrag atenţia că există şi pacienţi care suferă de BPOC care pot avea un grad semnificativ de reversibilitate (o creştere a VEMS cu cel puţin 12% din valoarea teoretică sau cu 15% din valoarea de bază şi care să reprezinte în volum absolut - minim 200 de ml). în consecinţă, noile ghiduri GOLD subliniază necesarul ca diagnosticul de BPOC să fie stabilit doar în cazul în care disfuncţia ventilatorie obstructivă persistă şi după administrarea de bronhodila- tator.

Studiile actuale infirmă ipoteza că reversibilitatea la beta-2-mimetice cu efect rapid conform criteriilor sus-menţionate ar prezice un răspuns mai bun la terapia cu bronhodilatatoare.

În stadiile incipiente ale bolii disfuncţia obstructivă este prezentă doar la valori mici ale debitului pulmonar: sunt alterate debitele instantanee MEF25-75, MEF50. Aceasta reprezintă disfuncţia obstructivă de "căi mici", VEMS fiind normală.



Pletismografia corporeală sau metoda de diluţie a heliului pot măsura volumul rezidual (VR) şi capacitatea pulmonară totală (CPT), obiectivând sindromul de hiperin- flaţie pulmonară.

Difuziunea monoxidului de carbon (CO) evaluează atingerea interstiţială funcţională datorată emfizemului. TLco precum şi constanta de transfer Kco pot fi scăzute.

Diagnosticul BPOC necesită evaluare spirometrică, deoarece definiţia bolii implică prezenţa disfuncţiei obstructive.

Astfel, diagnosticul este precizat prin punerea în evidenţă a unui raport VEMS/CVF postbronhodilataţie mai mic de 70% din prezis, deci a unei obstrucţii la flux care nu este reversibilă. Până la emiterea ghidului GOLD din 2012, gradul acestei disfuncţii definea şi severitatea bolii. Actual, se foloseşte un scor combinat de evaluare a riscului. Urmărirea în timp a valorilor VEMS indică viteza de deteriorare funcţională a bolnavului, ceea ce reprezintă ipso facto un element de prognostic.

2. Gazele sanguine indică prezenţa sau absenţa insuficienţei respiratorii cronice (IRC). O hipoxemie arterială de repaus indică prezenţa IRC care, într-o primă fază, este normocapnică, iar într-o fază secundă sau în cursul exacerbărilor este hipercapnică. Prelevarea de sânge arterial este recomandată la pacienţii care prezintă BPOC moderat şi sever şi cei care au o saturaţie a hemoglobinei <92% în aer ambiant, repaus. Evaluarea echilibrului acido-bazic poate evidenţia acidoză respiratorie compensată sau decompensată. Gazometria este obligatorie când se pune problema unei oxigenoterapii la domiciliu. Corectarea hipoxiei prin administrarea de oxigen cu debit crescut (peste 4 litri/min) poate conduce la deprimarea centrilor respiratori, conducând la hipoventilaţie şi acumularea dioxidului de carbon.

3. Radiografia toracică este în general săracă în modificări. Se poate decela aspectul de hiperinflaţie cu: diafragme jos situate şi aplatizate, spaţiu retrosternal crescut, desen pulmonar accentuat (prezenţa lui în treimea periferică a câmpului pulmonar), o hipertransparenţă pulmonară difuză. Uneori hilurile pulmonare sunt mărite prin componenta vasculară sau parenchimul pulmonar are aspect “murdar”. La unii bolnavi se pot detecta bule de emfizem. Amploarea bulelor poate fi obiectivată prin CT, ceea ce reprezintă singura indicaţie specială a CT în BPOC. CT permite şi obiectivarea şi cuantificarea modificărilor emfizematoase. Emfizemul centrolobular determină un aspect neomogen de zone hiperclare, avasculare care, spre deosebire de bule, nu au o delimitare evidentă (dată de un perete); emfizemul panlobular este caracterizat printr-o distracţie omogenă a parenhimului pulmonar. Se caută o corelare cât mai bună cu funcţia respiratorie.

Este de recomandat a se efectua la diagnosticarea unui BPOC o radiografie pulmonară standard deoarece aceşti bolnavi prezintă un risc crescut de cancer bronho-pulmonar, iar radiografia poate contribui la un diagnostic precoce al tumorii la aceşti bolnavi. Radiologia permite şi diagnosticarea altor afecţiuni care se pot ascunde în spatele unor pacienţi cu tablou clinic de BPOC stabil sau exacerbat: pneumonii, pneumotorax, insuficienţe cardiace, infarcte pulmonare etc.

Strategia explorării paraclinice impune drept investigaţii de rutină: pneumotaho- grama pentru identificarea valorilor VEMS, CV şi MEF25-75, MEF50, răspunsul la bron-hodilatatoare, radiografia toracică şi eventual DLco. În forme moderate/severe trebuie adăugate: gazometria arterială, ECG, hemograma (eventuala poliglobulie), pletismografia



corporeală sau tehnica de diluţie a heliului pentru determinarea volumelor pulmonare. La pacienţi tineri cu emfizem sever se poate determina valoarea alfa-1-antitripsinei serice (AAT valori normale: 150-350 mg/dl). Pacienţii care prezintă suspiciune de AB pot fi evaluaţi cu test de provocare nespecifică (histamină sau metacolină) pentru obiectivarea hiperreactivităţii bronşice sau cu monitorizarea PEF-ului. Dacă pacientul este obez şi sforăie noaptea, sau are alte elemente clinice sugerând SAS, se poate indica o polisomnografie.

Investigaţiile hemodinamice pulmonare sunt necesare dacă se suspectează hipertensiune arterială pulmonară şi cord pulmonar cronic. Ecocardiografia a devenit o investigaţie rutinieră. Cateterismul cardiac poate fi o explorare de excepţie la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară (HTP) severă la care se planifică o intervenţie toracică importantă: chirurgie de rezecţie a bulelor de emfizem sau transplant pulmonar.

Clasificarea clinică (după criteriile ATS) identifică următoarele forme în funcţie de VEMS: uşoară (<50%), moderată (35-50%), severă (<35%). Urmărirea anuală a VEMS poate identifica bolnavii cu scădere accelerată a funcţiei respiratorii (>65-70 ml/an) ceea ce reprezintă un factor de alertă.

Prognosticul poate fi evaluat în funcţie de severitatea disfuncţiei obstructive a bolnavului de BPOC:

- vârsta sub 60 de ani şi VEMS >50%: supravieţuire la 5 ani 90%,
- vârstă peste 60 ani şi VEMS <50% supravieţuire la 5 ani 75%, declin accelerat al VEMS: supravieţuire la 10 ani 30%,
- VEMS <750 ml mortalitate la 1 an 30% şi la 10 ani 95%.

Tratamentul BPOC

BPOC este o suferinţă cronică cu evoluţie naturală îndelungată grevată de exacerbări a căror frecvenţă şi severitate modulează progresia bolii.

Pacienţii cu BPOC sunt urmăriţi în special în serviciile de pneumologie şi medicină internă, în conlucrare directă cu medicul de familie. Alte specialităţi pot fi implicate pentru evaluarea complicaţiilor sau comorbidităţilor.

Principalele aspecte de avut în vedere sunt:

1. Evaluarea iniţială
2. Investigaţiile în perioada stabilă şi explorările suplimentare
3. Supravegherea pe termen lung
4. Profilaxia primară şi secundară
5. Tratamentul farmacologic
6. Tratamentul nonfarmacologic (oxigenoterapia cronică, ventilaţia noninvazivă şi reabilitarea respiratorie)
7. Exacerbarea BPOC

1. Evaluarea iniţială

Diagnosticul pozitiv al BPOC include o *evaluare clinică* amănunţită (anamneza, examen clinic) şi confirmare prin *spirometrie* (disfuncţie ventilatorie obstructivă ireversibilă sau puţin reversibilă). *Anamneza* trebuie să identifice bine simptomele (dispnee, tuse, expectoraţie etc.), istoricul de exacerbări (frecvenţă, severitate, indicaţie de anti-



bioterapie/corticoterapie sistemică) şi elementul etiologic (fumat, context profesional, poluare) elemente importante în decizia terapeutică.

Impactul BPOC la nivel individual, conform actualei clasificări GOLD (Global Iniţiative in Obstructive lung disease) presupune evaluarea combinată a severităţii: obstrucţiei, simptomelor şi frecvenţa exacerbărilor.

1) Severitatea obstrucţiei ventilatorii este estimată în funcţie de valoarea VEMS (exprimată ca procent faţă de valoarea teoretică) post bronhodilatator (condiţie generală VEMS/CVF <70%):

Stadiul 1 (uşor): VEMS >80%
Stadiul 2 (moderat): VEMS 50-80%
Stadiul 3 (sever): VEMS 30-50%
Stadiul 4 (foarte sever): VEMS <30%.

2) Prezenţa sau absenţa simptomelor evaluate prin scala de dispnee MMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale - 5 grade de severitate: 0 - dispnee la eforturi mari; 4 - dispnee la eforturi minime) sau chestionarul CAT (COPD Assessment Test - 8 întrebări referitoare la simptome, fiecare punctate între 0-5 în funcţie de intensitate). Astfel, simptomele sunt considerate semnificative pentru MMRC >2 şi CAT >10.

3) Exacerbările sunt considerate frecvente când sunt mai multe de 2/an.

Astfel, actuala clasificare GOLD prevede existenţa a 4 grupe de risc:

Grup A - risc scăzut, simptome reduse: Stadiul I sau II de obstrucţie după VEMS şi/sau 0-1 exacerbări pe an; CAT <10 sau MMRC 0 sau 1.

Grup B - risc scăzut, simptome semnificative: Stadiul I sau II de obstrucţie după VEMS şi/sau 0-1 exacerbări pe an; CAT >10 sau MMRC >2.

Grup C - risc crescut, simptome reduse: Stadiul III sau IV de obstrucţie după VEMS şi/sau >2 exacerbări pe an; CAT <10 sau MMRC 0 sau 1.

Grup D - risc crescut, simptome semnificative: Stadiul III sau IV de obstrucţie după VEMS şi/sau >2 exacerbări pe an; CAT >10 sau MMRC >2.

Pentru fiecare caz în parte încadrarea în unul din cele patru grupuri va ţine cont de parametru cu valoarea cu gravitatea maximă (exemplu: un pacient cu VEMS 60% corespunzător stadiului 2, prezenţa de 3 exacerbări/an şi MMRC 1 va fi încadrat în grupul C).

Evaluarea comorbidităţilor este obligatorie la luarea în evidenţă a bolnavului. Cele mai importante sunt cele *cardiovasculare* (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică cronică), *digestive* (ulcer duodenal, hepatopatii cronice), *sindromul de apnee în somn, metabolice* (obezitate, diabet zaharat, dislipidemii), *tumori maligne* (risc înalt mai ales pentru cancer bronhopulmonar).

2. **Investigaţiile în perioada stabilă şi explorările suplimentare Explorarea de bază** la luarea în evidenţă din perioada stabilă:

- *Examenul clinic*
- *Spirometrie cu test bronho-dilatator cu beta-mimetic de scurtă durată*
- *Radiografia toracică standard*
- *Evaluare comorbidităţii cardiovasculare*

Explorări alternative, la indicaţia pneumologului:



- în caz de BPOC mediu/sever (VEMS <50%) se vor efectua: *gazele sanguine* (evaluarea hipoxemiei şi/sau hipercapniei), *hemograma* (eventuala poliglobulie), *ecocardiografie* (evaluarea hipertensiunii arteriale pulmonare).

- La un pacient tânăr (sub 40 de ani) sau nonfumător se vor efectua: *dozarea alfa-1-antitripsinei plasmatice, un test al sudorii* (forme eliptice clinic de muco- viscidoză) şi *tomografie computerizată* (pentru evidenţierea de bronşiectazii sau de patologii interstiţiale).

- *Fibrobronhoscopia* se face cu următoarele indicaţii: hemoptizie, anomalii radio- logice (mai ales hiluri asimetrice), pneumonii repetitive.

- în caz de hipertensiune arterială pulmonară semnificativă se vor suspiciona: SAS (se va efectua polisomnografie) sau trombembolismul pulmonar (tomografie computerizată cu contrast).

3. Supravegherea pe termen lung

- *Controlul clinic de rutină* se va efectua la interval de 6 luni. Cu această ocazie se vor evalua: sevrajul tabagic, adecvarea tratamentului şi aderenţa la tratament, gazele sanguine (cel puţin SaO2).

- *Spirometria* şi *ECG* se vor efectua la 12 luni, pentru a evalua progresia deteriorării VEMS sau apariţia unor modificări cardiace.

- Se va evalua oportunitatea reabilitării respiratorii.

4. Profilaxia primară şi secundară Profilaxia primară:

- *Combaterea tabagismului.* Profilaxia primară se referă la acele măsuri sortite să elimine factorii etiologici ai BPOC. Combaterea fumatului (a autopoluării cu fumul ţigaretelor) este cea mai importantă măsură. Combaterea tabagismului reprezintă singura măsură susceptibilă de a diminua prevalenţa populaţională a BPOC. Vârstele asupra cărora trebuie să se exercite cea mai mare presiune în lupta anti- tabagică sunt adolescenţa (perioadă în care debutează de cele mai multe ori fumatul) şi perioada de 40-45 de ani, când de cele mai multe ori se instalează insidios BPOC.

- *Expunerea profesională.* Anumite locuri de muncă cu poluare atmosferică importantă pot contribui activ la instalarea unei BPOC. Atunci când contextul profesional este sugestiv, iar forma de boală pare cu potenţial evolutiv important, se poate recomanda schimbarea profesiunii sau a locului de muncă. Aceste persoane trebuie avertizate în mod activ şi repetat asupra riscului suplimentar al fumatului.

Profilaxia secundară:

- *Sevrajul fumatului* reprezintă la ora actuală singurul mijloc prin care se poate încetini deteriorarea VEMS, odată ce s-a diagnosticat un bolnav cu BPOC. După 1-2 ani de la abandonul fumatului, rata de scădere a VEMS devine comparabilă cu aceea a unui nefumător la mulţi dintre pacienţi. Diversele metode moderne de sevraj au crescut mult eficienţa sevrajului, faţă de tentativele spontane de abandon ale fumatului. Cele mai bune cifre vorbesc de 45% rată de succes, atunci când se asociază psihoterapie şi vareniclina, faţă de numai 9% la tentativele spontane. Alternative terapeutice sunt substituenţii de nicotină şi bupropion.



- *Antibioticoterapia* corect administrată cu ocazia episoadelor de exacerbare poate proteja pacienţii cu BPOC de degradarea suplimentară a VEMS. Administrarea profilactică a antibioticelor nu are valoare terapeutică şi poate reprezenta un mod de selectare a unor tulpini bacteriene cu grade înalte de rezistenţă la antibiotice.

- *Vaccinarea antipneumococică* este recomandată pentru pacienţii peste 65 de ani sau mai tineri, dar cu comorbidităţi severe în special cardiovasculare.

- *Vaccinarea antigripală anuală* este recomandată în special la pacienţii vârstnici şi cu forme severe de BPOC.

5. Tratamentul farmacologic

Medicamentele folosite în tratamentul BPOC sunt: *bronhodilatatoarele, cortico-steroizii* şi *alte medicaţii* (fluidifiante, antioxidante).

Bronhodilatatoarele

Bronhodilatatoarele reprezintă terapia de bază în BPOC şi sunt de 3 tipuri:
- betamimetice (cu durată scurtă sau cu durată lungă de acţiune);
- anticolinergice (cu durata scurtă sau lungă de acţiune);
- teofiline retard.

S-a dovedit că pacienţii, care primesc medicaţie bronho-dilatatoare, sunt amelioraţi clinic în ceea ce priveşte dispneea şi toleranţa la efort, chiar dacă parametrii funcţionali nu sunt amelioraţi la testul cu betamimetice sau VEMS nu se ameliorează pe parcursul tratamentului mai îndelungat. Acest efect este pus pe seama reducerii distensiei pulmonare, datorate unei mai bune eliminări a aerului captiv în teritoriile alveolare destinse ("air trapping").

Betamimeticele îşi bazează efectul pe *stimularea beta-receptorilor de la nivelul arborelui traheobronşic.* Aceştia sunt de tip beta 2; din această cauză, moleculele moderne cu o înaltă selectivitate au efecte minime de tip beta 1 (cardiovasculare). Receptorii beta 2 sunt conectaţi la adenilciclaza submembranară din celulele musculare netede, care determină creşterea nivelului intracitoplasmatic de AMPc şi scăderea Ca^{++} disponibil şi consecutiv relaxare a contracţiei. Toate moleculele disponibile, dar mai cu seamă cele de scurtă durată, determină retroinhibiţie a sintezei de betareceptori, cu scăderea efectului biologic la administrări repetate (tahifilaxie), dar acest efect este corectibil prin administrarea concomitentă de corticosteroizi.

Betamimeticele cu durată scurtă de acţiune (BADSA), reprezentate de *salbuta- mol, fenoterol* şi *terbutalină,* sunt recomandate a fi *administrate* în tratament *inhalator* (MDI) la nevoie, ori de câte ori pacientul resimte dispneea agravată sau profilactic, înainte de a efectua un efort fizic. Efectul lor se instalează rapid, în 2-5 minute de la administrare. Numărul de pufuri administrate zilnic devine un indicator indirect al stării clinice a pacientului. La doze uzuale, sub formă inhalatorie (6-8 pufuri pe zi), efectele secundare sunt mici. La prescriere per os apar tahicardia şi tremorul extremităţilor, ceea ce limitează indicaţiile acestei căi de administrare. Ele pot fi administrate sub formă de *nebulizare* (2,5-5 mg), în decurs de 15 minute, metodă rezervată cazurilor cu insuficienţă respiratorie severă. Chiar şi la doze mari, efectele secundare sunt mici (tahicardie sinusală sau tremor discret de extremităţi, hipopotasemie). Pacientul trebuie instruit asupra tehnicii de administrare a MDI şi, dacă are probleme de coordonare a mişcărilor, trebuie prescrisă o cameră de expansiune (Spacer).



Betamimeticele cu durată lungă de acţiune (BADLA) sunt reprezentate de *salmeterol, formoterol şi mai nou indacaterol.* Durata mare şi stabilitatea acţiunii, ca şi puţinele efecte secundare, le-au impus drept o adevărată medicaţie de fond la pacienţii cu BPOC. Salmeterolul şi formoterolul se administrează de două ori pe zi la ore fixe, indacaterolul se administrează în doză unică zilnică având un efect bronhodilatator superior. Efectul formoterolului se instalează rapid (3-5 minute) putând fi astfel administrat şi la nevoie, în loc de BADSA[3].

Tratamentele cronice cu BADLA au indus o scădere semnificativă a numărului de exacerbări, ceea ce justifică atribuirea şi a altor efecte biologice observate in vitro. Aceste efecte sunt: stimularea transportului mucociliar, citoprotecţia mucoasei bronşice, activitate anti-neutrofilică şi limitarea remodelării bronşice. Fenomenul de tahifilaxie este mai puţin exprimat în cazul pacienţilor cu BPOC. Asocierea de bronhodilatatoare anti- colinergice poate creşte efectul clinic al tratamentului la pacienţii cu BPOC sever[4].

Anticolinergicele *(bromura de ipratropium* şi *tio-tropium)* reprezintă o medicaţie extrem de utilă pentru bolnavii de BPOC. Efectul lor se bazează pe *blocarea receptorilor muscarinici* (Ml, M2, M3) de la nivelul terminaţiilor nervoase parasimpatice colinergice din bronhii, care reprezintă principalul sistem nervos bronhoconstrictor.

Ipratropium se recomandă a fi luat la intervale fixe la 6 sau la 8 ore (6-8 pufuri pe zi). Introducerea unor anticolinergice inhalatorii cu durată lungă de acţiune (tiotro- pium) a crescut substanţial interesul pentru această clasă de bronhodilatatoare.

Tiotropium are avantajul unei administrări unice zilnice, efectele favorabile fiind funcţionale, de ameliorare a calităţii vieţii şi de reducere a ratei exacerbărilor, ceea ce îi conferă o indicaţie de primă mână în tratamentul BPOC. Efectele secundare sunt practic neglijabile, nefiind dovedite efecte adverse la administrare corectă în adenomul de prostată sau în glaucom (doar dacă se administrează incidental ipratropium în ochi)[5].

Teofilina are *mecanisme de acţiune insuficient cunoscute.* Efectele certe sunt de *bronhodilatatie,* dar amplitudinea acestui efect este inferioară celui oferit de simpatico-mimetice şi de anticolinergice. Din această cauză, teofilina tinde să fie o indicaţie de terapie asociativă, de intenţie secundară pentru pacienţii severi, recomandată în tratamentul BPOC numai în formele retard. Indicaţia teofilinei este la acele forme, care au simptomatologie nocturnă persistentă, cu insuficienţă respiratorie importantă sau cu SAS. Efectele secundare mai importante, ca şi securitatea terapeutică mai mică, impun precauţii de folosire.

Efectele secundare cele mai comune sunt insomnia, tahicardia sinusală şi aritmiile, nervozitatea şi tremorul extremităţilor. Deoarece tratamentul este de lungă durată, este recomandabil a se face dozarea nivelului plasmatic la debutul administrării, ştiindu-se că profilul de metabolizare hepatică este remarcabil de stabil pe toată durata vieţii individului.

Doza este de 10 mg/kg/zi cu doză totală maximă de 600 mg/zi. Oferta actuală de forme cu priză zilnică unică sau de două ori pe zi conferă teofilinei retard o complianţă foarte înaltă din partea bolnavilor.

Schemă maximă de tratament bronhodilatator, la un pacient cu **BPOC** grav: anticolinergic + beta mimetic cu durată lungă de acţiune + teofilină retard.



Corticosteroizii

Inflamaţia cronică din BPOC este de natură semnificativ diferită de aceea din astmul bronşic. Profilul celular şi citokinic diferit face ca eficienţa corticoterapiei din BPOC să fie mult inferioară celei din astm.

Corticosteroizii inhalatori (CSI) pot fi administraţi în perioada stabilă, în asociere cu terapia bronhodilatatoare, fiind recomandaţi la pacienţii cu obstrucţie semnificativă (VEMS <50%, Stadiile 3 şi 4) şi exacerbări frecvente (>2/an).

Efectul tratamentului de lungă durată cu CSI a fost evaluat prin mai multe protocoale de referinţă, efectuate în ultimii ani. Ele au demonstrat că CSI nu influenţează semnificativ rata de degradare anuală a VEMS, indiferent de vârstă sau de stadiul de severitate a bolii. S-a observat în schimb reducerea ratei exacerbărilor şi o ameliorare a calităţii vieţii acestor bolnavi[6].

Tratamentul asociativ *CSI+BADLA* reprezintă o opţiune terapeutică frecventă în BPOC. Sub forma asocierii *fluticazonă + salmeterol* sau *budesonid + formoterol*, această ofertă terapeutică a semnificat ameliorarea tuturor parametrilor de evaluare utilizaţi: VEMS, calitatea vieţii, numărul de ore de somn şi calitatea somnului, numărul şi severitatea exacerbărilor. Efectul excelent terapeutic se bazează pe potenţarea reciprocă a efectelor CSI şi BADLA la nivel molecular (translocaţie nucleară sporită a complexelor CS/GR, de represie a sintezei de betareceptori şi blocare a sintezei de citokine proinflamatorii). Medicaţia se dovedeşte sigură, fără efecte secundare semnificative.

Datele actuale argumentează pentru *eficienţa posologiei înalte:* 50 mcg salmeterol + 500 mcg fluticazonă sau 9 mcg formoterol + 320 mcg budesonid, de 2 ori pe zi. Studiul Torch (2007) arată şi o tendinţă de scădere a mortalităţii de toate cauzele la pacienţii cu BPOC trataţi cu terapie asociativă[3].

Inhibitorii de fosfodiesteraza 4

Roflumilastul, reprezentantul acestei noi clase terapeutice de inhibitori de fosfodiesteraza 4 (IPDE4), are ca principală acţiune reducerea inflamaţiei prin inhibarea degradării intracelulare a AMPc. Se administrează în priză unică zilnică, întotdeauna asociat unui bronhodilatator cu durată lungă de acţiune, reducând frecvenţa exacerbărilor moderate sau severe, la pacienţii cu BPOC sever sau foarte sever, tuse productivă şi fenotip exacerbator[7].

Terapia maximă de fond care se poate oferi azi bolnavilor cu forme grave de BPOC (grupurile C şi D) se poate reformula astfel: *CSI + BADLA, anticolinergic de lungă durată, teofilină retard* sau *roflumilast* şi la nevoie *BADSA.*

Alte medicaţii

Medicaţia mucolitică şi antioxidantă (erdosteina, N-acetil cisteina - ACC, ambroxol şi fensipirid) a fost evaluată în mai multe studii clinice. Deşi o mică parte din pacienţii cu spută vâscoasă pot fi amelioraţi clinic, beneficiul global este modest, nefiind actualmente recomandate pe scară largă în terapia BPOC.

Vaccinarea antipneumococică este recomandată pentru pacienţii peste 65 ani sau mai tineri, dar cu comorbidităţi severe în special cardiovasculare.

Vaccinarea antigripală anuală este recomandată în special la pacienţii vârstnici şi cu forme severe de BPOC.



Antibioticoterapia pe termen lung sau în cure scurte “profilactice” nu este dovedită ca utilitate. Ea comportă riscul selecţionării de tulpini patogene microbiene anti- bioticorezistente.

Inhibitorii tusei sunt contraindicaţi în orice circumstanţă clinică la bolnavii de BPOC.

Tratamentul adecvat în funcţie de grupul de risc în BPOC[1]

• **Grupul A:**

- prima opţiune: BADSA sau anticolinergic cu durată scurtă de acţiune
- alternative: anticolinergic cu durată lungă sau BADLA sau combinaţie BADSA cu anticolinergic cu durată scurtă de acţiune
- altă opţiune: teofilina

• **Grupul B:**

- prima opţiune: anticolinergic cu durată lungă sau BADLA
- alternative: anticolinergic cu durată lungă şi BADLA
- altă opţiune: BADSA şi/sau anticolinergic cu durată scurtă de acţiune; teofilina

• **Grupul C**

- prima opţiune: asociere CSI + BADLA sau anticolinergic cu durată lungă
- alternative: anticolinergic cu durată lungă + BADLA; anticolinergic cu durată lungă sau BADLA + IPDE4
- altă opţiune: BADSA şi/sau anticolinergic cu durată scurtă de acţiune; teofilina

• **Grupul D:**

- prima opţiune: asociere CSI + BADLA sau anticolinergic cu durată lungă
- alternative: CSI + BADLA + anticolinergic cu durată lungă; CSI + BADLA + IPDE4; anticolinergic cu durată lungă + BADLA; anticolinergic cu durată lungă + IPDE4
- altă opţiune: mucolitice; teofilina; BADSA şi/sau anticolinergic cu durată scurtă de acţiune

6. Tratamentul nonfarmacologic

Oxigenoterapia şi ventilaţia noninvazivă în perioada stabilă

Pacienţii cu BPOC care dezvoltă insuficienţă respiratorie cronică beneficiază de oxigenoterapie de lungă durată la domiciliu, element care creşte supravieţuirea în stadiile avansate. Indicaţia se stabileşte în perioada de stabilitate (nu în exacerbare), atunci când sub tratament corespunzător PaO_2 rămâne sub valoarea de 55 mmHg, sau când PaO_2 este cuprins între 56 şi 60 mmHg, dar există asociate poliglobulia sau cordul pulmonar cronic. Durata de utilizare trebuie să fie de minim 15-16 ore pe zi, care să includă obligatoriu perioada nopţii. Calea de administrare este de obicei reprezentată de canula nazală, la un debit de 2-3 litri/minut, oxigenul fiind furnizat de un concentrator de oxigen. Titrarea debitului necesar de oxigen se poate face folosind pulsoxime- tria nocturnă continuă (SaO_2 aproximativ 88-92%), gazometria din sângele arterial (pentru evaluarea nivelului $PaCO_2$), precum şi monitorizarea clinică (apariţia cefaleei matinale este semnul unei hipercapnii semnificative)[8].

La pacienţii care sub oxigenoterapie au valori ale $PaC0_2$ >55 mmHg, rămân hipo- xemici ($Sa0_2$ <88 mmHg) şi care au istoric de spitalizări frecvente (>2/an) pentru episoade de decompensare cu acidoza respiratorie, se poate lua în discuţie asocierea la



oxigenoterapia de lungă durată, a ventilaţiei noninvazive (VNI) cu două nivele de presiune (BiPAP)[10].

Asocierea la BPOC a obezităţii şi/sau a sindromului de apnee în somn (Overlap Syndrome) cât şi prezenţa insuficienţei respiratorii cronice hipercapnice, reprezintă o indicaţie de VNI de lungă durată la domiciliu.

Reabilitarea respiratorie

în capitolul de patogenie, s-a arătat modul în care bolnavii cu BPOC cu forme severe dezvoltă insuficienţă respiratorie cronică (IRC) şi cord pulmonar cronic (CPC), care induc dimensiunile unei suferinţe globale a întregului organism. Pe de altă parte, procesul inflamator cronic bronhopulmonar are un răsunet general, manifestat prin scădere ponderală până la caşexie, scădere a masei musculare striate, cu afectare cantitativă şi calitativă a muşchilor respiratori. Secundar, bolnavii dezvoltă un sindrom depresiv, din cauza invalidării lor progresive fizice, pierderii autonomiei uneori elementare şi marginalizării sociale şi familiale, sau sentimentului de culpă de a fi "povara familiei" şi a societăţii. Toate acestea au determinat naşterea conceptului de "decondiţionare" a bolnavului de BPOC severă. Corolarul acestor constatări a fost crearea conceptului şi a programelor de **"reabilitare respiratorie",** sortite a combate fenomenul decondiţionării.

Obiectivele generale ale unui program de **reabilitare respiratorie (PRR)** sunt următoarele:

a) să amelioreze supravieţuirea;
b) să amelioreze simptomatologia;
c) să amelioreze calitatea vieţii;
d) să reducă nivelul consumului de medicamente şi de servicii medicale;
e) să reducă numărul de exacerbări.

Există următoarele *observaţii în ceea ce priveşte efectele PRR:*

a) În ceea ce priveşte supravieţuirea, există un singur studiu, care a arătat o ameliorare a acesteia, ca urmare a unui PRR, dar nu cu valori semnificative statistic.

b) Simptomatologia poate fi redusă semnificativ prin PRR, în special dispneea; consecinţa este creşterea toleranţei la efort, atât în activităţile curente, cât şi în eforturile submaximale.

c) Calitatea vieţii a fost semnificativ ameliorată prin PRR atât pe perioada precoce postPRR, cât şi de durată. Efectele unei sesiuni de 6-8 săptămâni de PRR, urmată de sesiuni unice lunare de întreţinere, efectuate la domiciliu au fost demonstrate a fi remanente timp de 18 luni. Opinia specialiştilor este că miza unui asemenea program este de a determina pe pacientul reabilitat să îşi impună un program zilnic de mers, care poate să asigure menţinerea rezultatelor sesiunii iniţiale.

d) Costurile medicale pentru pacienţii cu BPOC sunt de 6-7 ori mai ridicate decât pentru astmatici. Cea mai mare pondere o au costurile spitalizărilor pentru exacerbări şi oxigenoterapia cronică. Mai multe studii au demonstrat reducerea semnificativă a internărilor pe durate de 3 până la 8 ani după debutul PRR.

e) S-a constat scăderea numărului de exacerbări, pe durata primului an după efectuarea PRR.

Criterii de includere a unui pacient într-un PRR. Pacienţii reprezentând candidaţi de primă instanţă pentru PRR sunt: *bolnavii moderaţi* sau *severi,* care necesită oxigenoterapie de lungă durată, ventilaţie non-invazivă, care au exacerbări frecvente, sau



care manifestă semne de depresie şi tendinţă la marginalizare socială. La aceştia, trebuie adăugaţi *pacienţii recent externaţi după exacerbări,* care au necesitat terapie intensivă şi metode terapeutice invazive. Trebuie adăugate criterii socio-educaţionale şi culturale care condiţionează aderenţa la asemenea programe[9].

7. Exacerbările BPOC

Istoria naturală a BPOC se compune din perioade variabile de remisiune punctate de perioade de exacerbare.

Definiţia exacerbării constă în apariţia sau agravarea dispneei la un pacient cunoscut sau suspect de BPOC, dispnee care poate fi însoţită şi de alte manifestări: apariţia sau agravarea tusei, creşterea volumului zilnic şi purulenţa sputei, subfebrilita- te sau febră.

Cauza cea mai frecventă pare să fie infecţia bronşică, infecţiile virale fiind responsabile de mai bine de o treime din exacerbări. Virusurile incriminate sunt: rinovi- rusuri, gripale şi paragripale, adenovirusuri. Bacteriile incriminate sunt: *Haemophilus influenzae, Branhamella, pneumococul,* dar şi *Chlamydia,* sau rareori *Pseudomonas.* Deşi fenomenul colonizării bacteriene bronşice este bine cunoscut (prezenţa de floră bacte- riană distal de generaţia 7 de diviziune bronşică), nu este clar actualmente raportul dintre încărcătura bacteriană şi mecanismele inflamatorii cronice ale BPOC, deşi există o demonstraţie a unei legături între concentraţii mai mari de neutrofile activate, TNF alfa şi prezenţa de bacterii.

Fiziopatologic, pacienţii cu BPOC prezintă în condiţii de remisiune o obstrucţie cronică, generatoare de hiperinflaţie distală, deoarece bronhiile se închid precoce în cursul expirului. Formele moderate şi severe prezintă şi o alterare a funcţiei musculaturii respiratorii. Din cauza hiperinflaţiei, musculatura respiratorie (mai cu seamă diafragmul) lucrează în condiţii mecanice dezavantajoase. Presiunea inspiratorie pe care o poate genera musculatura este scăzută, iar aceeaşi musculatură este suprasolicitată şi în expir (presiune endexpiratorie crescută). Agravarea obstrucţiei din cursul exacerbărilor induce exagerarea acestor mecanisme, consecinţa fiind creşterea marcată a travaliului muscular respirator (consum până la 60-70% din oxigenul ventilat). Acest fenomen precipită apariţia insuficienţei respiratorii cu hipoxemie severă, la care contribuie şi dezechilibrul ventilaţie/perfuzie, cu apariţia de spaţiu mort perfuzat şi şunt sanguin transpulmonar. Instalarea fenomenului de oboseală musculară induce instalarea hipercapniei şi a acidozei respiratorii, cu consecinţe sistemice suplimentare. Hipoxia severă alveolară, acţionând pe fondul unui pat arterial pulmonar remodelat hipertensiv, va induce agravarea hipertensiunii arteriale pulmonare, cu precipitarea decompensării cardiace şi retenţie hidrosodată. Aceste tulburări se instalează succesiv şi remisiunea lor se face într-un timp variabil (de la câteva zile până la câteva săptămâni). Cu cât tratamentul va fi mai eficace, cu atât pericolele quo ad vitam ale exacerbării vor fi mai mici, iar prognosticul se va ameliora.

Semnele clinice de fond ale BPOC se accentuează, iar tabloul insuficienţei respiratorii medii sau severe şi decompensarea cardiacă dreaptă pot apărea, în funcţie de severitatea bolii din perioada stabilă.

Dacă bolnavul nu este cunoscut ca fiind purtătorul unei BPOC, *diagnosticul diferenţial* se face cu: traheobronşita acută, pneumonia, exacerbarea unui astm bronşic,



puseul supurativ suprapus unor bronşiectazii, unor sechele de tuberculoză sau unei fibroze pulmonare difuze, tromboembolismul pulmonar, insuficienţa ventriculară stângă.

Atitudinea în exacerbarea BPOC are în vedere următoarele aspecte: a) identificarea unei cauze (comorbidităţi la un pacient cu diagnostic cunoscut de BPOC), b) evaluarea gravităţii şi alegerea locului de îngrijire, c) tratamentul adecvat, d) supraveghere până la intrarea în fază de remisiune[11].

a) Identificarea unei cauze trebuie să distingă între cauzele obişnuite şi cele neobişnuite. Cauzele obişnuite sunt reprezentate de traheobronşitele bacteriene sau virale (cca o treime din toate infecţiile bronşice). Mult mai rar, exacerbarea este consecinţa unei episod de poluare aeriană majoră. Toate aceste cauze se tratează identic - cu antibiotice - diferenţierea între ele fiind dificil de făcut. Cauzele neobişnuite reprezintă de fapt adevărate comorbidităţi, BPOC de fond fiind dublată de o altă boală sau circumstanţă acută cu efecte clinice şi funcţionale adiţionale. Aceste cauze sunt: pneumonia, pneumotoraxul spontan, tromboembolismul pulmonar, insuficienţa ventriculară stângă, administrare inadecvată de medicamente.

Examenele paraclinice în caz de exacerbare se indică în funcţie de gravitatea clinică.

Formele non-severe nu necesită în mod obişnuit nicio investigaţie.

Formele severe impun următoarele explorări: radiografia toracică şi ECG (informaţii privitoare la cauză), gazometrie şi spirometrie (obiectivare a gravităţii); examenul microbiologic al sputei este dificil şi deseori neconcludent (se va practica în acele forme severe în care ar putea fi suspectate etiologii infecţioase speciale/germeni cu rezistenţă la antibiotice).

b) Alegerea locului de îngrijire se face în funcţie de evaluarea gravităţii cazului: formele non-severe vor fi îngrijite ambulatoriu, cele severe în spital, iar cele ameninţătoare de viaţă în terapie intensivă/reanimare. Judecarea severităţii se face în primă instanţă la domiciliul pacientului în caz de solicitare de urgenţă, iar în a doua instanţă se face la camera de gardă, adăugând şi mijloace paraclinice.

Elementele indicatoare trimiterii în serviciu de reanimare sunt: antecedente de BPOC grav cu stop respirator sau cardiac şi tendinţa actuală de evoluţie către stop respirator sau cardiac (respiraţie superficială-ineficientă, tendinţă paradoxală la bradipnee sau bradicardie, respiraţie paradoxală ca semn de oboseală musculară, instabilitate electrică a cordului), stare confuzivă sau comă. Paraclinic indicaţiile de reanimare sunt legate de gazometrie: PaO_2 <50 mmHg şi $PaCO_2$ >70 mmHg cu un pH actual <7,30 (acidoză respiratorie decompensată).

Criteriile de spitalizare sunt în primul rând de natură conjuncturală şi de natură clinică şi paraclinică. Conjunctural, în faţa unui pacient cu potenţial de agravare, la care se constată insuficienţa mijloacelor de tratament la domiciliu, care are boli semnificative asociate, boli psihice sau tulburări care fac complianţa terapeutică puţin probabilă este preferabilă spitalizarea. Acelaşi lucru este valabil pentru pacienţii la care se constată mijloace de comunicare insuficiente sau dificultăţi de evaluare a evoluţiei sub tratament. Criteriile clinice de gravitate impunând spitalizarea sunt: obnubilarea, dis- pneea severă de repaus (dificultate de a vorbi), tahipneea >25/minut, alura ventriculară >110/minut, cianoza severă cu tendinţă vizibilă la agravare, folosirea intensă a muşchilor respiratori accesori şi semnele de oboseală musculară, un PEF <100 litri/minut, semnele de insuficienţă cardiacă.



c) Tratamentul adecvat. Formele non-severe vor primi tratamentul indicat în perioadele stabile ale BPOC. Medicul se va asigura de corectitudinea administrării medicaţiei şi de complianţa pacientului.

Formele severe vor primi în condiţii de spitalizare tratament maximal:

- Oxigenoterapie pe sondă nazală, în general în debit mic (2-3 litri/minut), având ca scop menţinerea unei SaO_2 de 88-92%, cu monitorizarea nivelului de $PaCO_2$ (la 30- 60 minute după iniţierea tratamentului) şi a stării de conştienţă, pentru a preveni apariţia hipercapniei, acidozei respiratorii severe şi instalarea encefalopatiei/comei hiper- capnice. în general, creşterile (sub oxigenoterapie) de până la 10 mmHg ale $PaCO_2$ faţă de valoarea iniţială, cu păstrarea stării de conştienţă, sunt acceptabile şi bine tolerate.

- Suportul ventilator în exacerbarea de BPOC poate fi de tip noninvaziv (pe mască nazală sau facială) sau invaziv (intubaţie orotraheală). Dacă în perioada stabilă rolul VNI pe termen lung este discutabil, ea putând fi utilă în cazuri atent selecţionate (după cum s-a prezentat mai sus), la pacienţii cu exacerbări severe, aplicată la momentul oportun, previne intubaţia orotraheală şi complicaţiile acesteia (pneumonia de ventilator, imposibilitatea sevrajului de ventilator), reduce mortalitatea şi numărul de zile de spitalizare. Indicaţia de VNI este dată de acidoza respiratorie (pH $<7,35$ şi $PaCO_2 >45$ mmHg) şi/sau prezenţa de elemente clinice precum folosirea muşchilor respiratori accesori, mişcarea paradoxală a abdomenului (sugestive pentru oboseala musculară). În caz de eşec al VNI, sau când aceasta este contraindicată (pacient confuz/comatos/necooperant, instabilitate hemodinamică, aritmii ventriculare severe, insuficienţă multiplă de organe, secreţii bronşice abundente, traume/deformări/arsuri faciale, claustrofobie), se va apela la intubaţia orotraheală şi ventilaţia mecanică.

- Medicaţie bronhodilatatoare maximă: anticolinergice la 6 ore, betamimetice cu acţiune scurtă la nevoie (dacă există posibilitatea se vor administra nebulizări), eventual seara se poate administra betamimetic cu acţiune lungă, aminofilină i.v.

- Antibioticoterapia se recomandă în special la pacienţii cu forme moderat severe care prezintă tuse productivă cu spută purulentă şi febră; în primă intenţie se recomandă amoxicilin/clavulanat 1 g la 8 ore; acest tratament acoperă cele mai multe infecţii bacteriene (*Haemophilus, Branhamella,* pneumococ sensibile la aminopeniciline, primele două posedând şi betalactamaze); în caz de intoleranţă la peniciline, se pot administra macrolide de generaţie nouă precum claritromicina care are un spectru suficient de extins pe *Haemophilus* şi *Branhamella,* dar există peste 40% tulpini de pneumococ rezistente; durata tratamentului este de 7-10 zile. Exacerbările uşoare de obicei nu necesită terapie antibiotică, iar exacerbările foarte severe sau pacienţii ce necesită suport ventilator pot beneficia de antibioterapie cu spectru larg care să includă şi bacteriile Gram negative precum *Pseudomonas.*

- Corticosteroizii pe cale generală sunt indicaţi de rutină în excerbările formelor medii sau severe. Administrarea lor grăbeşte remisiunea dispneei şi a simptomelor, ameliorarea hipoxemiei şi a hipercapniei, diminuarea zilelor de spitalizare şi scade riscul de recidivă a exacerbării pe durata următoarelor 6 luni. Dozele uzuale sunt de 0,5 mg/kg/zi, nu mai mult de 40-50 mg/zi prednison sau metilprednisolon, administrate matinal într-o singură priză. Dozele se scad progresiv cu 10-15 mg pe zi, iar durata tratamentului nu este necesar a fi peste 14 zile.



d) Supravegherea până la intrarea în faza de remisiune. Pacientul va fi externat din spital, doar dacă prezintă semne de stabilitate clinică cel puţin 72 de ore. Tratamentul va fi prescris în continuare corespunzător stadiului BPOC şi gravităţii exprimate în cursul exacerbării. Se va evalua indicaţia includerii într-un program de reabilitare respiratorie, recomandare de pus în practică la cel puţin 14 zile de la intrarea în remisiune clinică.

Pacienţii care au necesitat ventilaţie mecanică pot avea indicaţie pentru includere precoce în PRR speciale destinate a contracara fenomenele de decondiţionare accelerată, care se pot instala după exacerbări severe. Se va asigura o legătură medicală eficientă cu alte foruri medicale şi în primul rând cu medicul de familie şi cu anturajul bolnavului. Schema terapeutică recomandată la externare trebuie să fie accesibilă financiar pacientului.

Bibliografie selectivă

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention, of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, updated 2013; www.goldcopd.org
2. Bogdan M. et al, Pneumologie. Editura Universitară «Carol Davila» 2008
3. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomized, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10:59
4. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010; 11:149
5. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543-1554
6. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, et al., Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:219
7. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al., Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomized clinical trials. *Lancet* 2009; 374:685-694
8. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. http://guidanceniceorguk/CG101/Guidance/pdf/English ***2010***.
9. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence- Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 13L4S
10. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long term oxygen treatment trial. *Chest* 2010; 138:179-187
11. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; 133:756-766



2. PNEUMONIILE

Monica Pop

Definiţie

Pneumoniile se definesc ca infecţii acute ale parenchimului pulmonar alveolar şi/sau interstiţiului (bronhiolele terminale, spaţiile aeriene incluse în acinul pulmonar).

Pneumonia este un sindrom prin care se manifestă un număr mare de infecţii diferite (peste 100 de germeni). Ele reprezintă o importantă problemă de sănătate publică datorită mortalităţii crescute, polimorfismului etiologic, cât şi a dificultăţilor terapeutice legate de creşterea procentului de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice[1-3].

Pneumoniile pot fi împărţite în funcţie de modalitatea dobândirii infecţiei în: pneumonii comunitare (CAP) precum şi pneumonii nosocomiale (PN). Acest lucru subliniază nu atât originea infecţiei, cât mai ales diversitatea etiologică şi problemele de evoluţie şi tratament pe care le ridică în mod curent pneumoniile. Mai intră în discuţie bronhopneumoniile virale, pneumoniile la imunodeprimaţi, supuraţiile pleuro- pulmonare şi infecţiile bronşice. Pneumoniile comunitare sunt cele dobândite în afara spitalului şi care debutează în primele 48 de ore după momentul spitalizării. Ele survin la pacienţi care nu au fost spitalizaţi cu 14 zile înainte de debutul pneumoniei[2,3].

Pneumoniile nosocomiale apar la o persoană spitalizată pentru o altă boală, pneumonia debutând la mai mult de 72 de ore după momentul internării.

Epidemiologie

în SUA se înregistrează anual 4 milioane de cazuri de CAP, din care 600.000 (15%) sunt spitalizate, iar 75.000 decedează. CAP se înregistrează 12-15 cazuri la 1000 adulţi anual. Frecvenţa PC e mai mare în sezonul rece, în legătură nemijlocită cu epidemiile de gripă şi alte viroze respiratorii. în Anglia la 2500 de infecţii respiratorii tratate în mediu extraspitalicesc, 100 sunt pneumonii, 20 până la 25 necesită spitalizare şi una dintre ele trebuie internată în servicii de Terapie Intensivă, din cauza tulburărilor respiratorii.

Incidenţa CAP care necesită spitalizare e apreciată la 258 cazuri la 100.000 locuitori. La persoane peste 65 de ani, aceasta creşte la 952 de cazuri la 100.000 de locuitori.

Mortalitatea la pacienţii cu CAP nespitalizaţi este sub 1%, crescând pentru bolnavii spitalizaţi la 11%. Alte statistici estimează mortalitatea variind între 6,5% şi 21%. CAP se situează pe locul al VI-lea cauză de deces[2,3].

Etiologie

Etiologia probabilă a CAP se raportează la vârsta pacientului.
Raportat la vârstă, etiologia probabilă a CAP poate fi după cum urmează:



- La copil sub 6 ani etiologia probabilă poate fi o suprainfecţie bacteriană după boli anergizante: *Haemophillus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes.*
- La copilul mai mare de 6 ani, germenul mai des incriminat este *Streptococcus pneumoniae.*
- La adolescentul şi adultul tânăr, etiologia mai frecventă este *Mycoplasma pneumoniae, Clamydia pneumoniae.*
- La adultul peste 40 de ani, predomină *Streptococcus pneumoniae.*
- La vârstnic predomină *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*, bacili Gram negativi[4,5].

Fiziopatologie

Căile de apărare ale aparatului respirator pot fi sistematizate, după cum urmează:

- Apărarea mecanică: - mucoasa nasofaringiană, epiglota, laringele, diviziunile bronşice;
- clearance mucociliar;
- tusea;
- Apărarea humorală: - imunoglobulinele: IgA, IgG (opsonine);
- complementul (cale alternativă);
- substanţe biochimice: lizozim, transferină, fibronectină, surfactant, antiproteaze, antioxidanţi,
- Apărarea celulară: - macrophage alveolare;
- limfocite,
- PMN neutrofile.

Căile respiratorii sunt prevăzute cu un sistem de apărare care asigură menţinerea sterilă a căilor respiratorii subglotice. Infecţia apare când capacitatea de epurare microbiană este depăşită. Sunt descrişi 3 factori care intervin în patogenia CAP: virulenţa microbiană, talia inoculului, terenul. De regulă, contaminarea în cursul CAP se produce, cel mai adesea, prin microaspirare după colonizare faringiană. *Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenzae* şi *Staphylococcus aureus* fac parte, adesea, din flora comensală a căilor aeriene superioare. Pot fi găsite în faringe între 5 şi 25% la adulţi şi 60 până la 90% la copii. Colonizarea cu germeni Gram negativi e favorizată de un teren propice: alcoolism, boli cronice, spitalizare îndelungată. Flora anaerobă, prezentă în bucofaringe proliferează în caz de dentiţie deficitară. Într-un procentaj mic de cazuri contaminarea se poate face prin inhalare sau pe cale hematogenă (flebită septică sau endocardită).

Odată inoculul inhalat, acesta ajunge la căile aeriene distale, preferenţial în lobii inferiori, lobul mediu sau lingulă, în special când tusea reflexă şi epurarea mucociliară sunt alterate (tabagism cronic, bronşită cronică, alcoolism, anestezie). O infecţie virală recentă sau concomitentă pot juca un rol major în alterarea mecanismelor de apărare, survenind astfel o suprainfecţie bacteriană (în special în gripă). Când apărarea locală este depăşită, poate apărea o bacteriemie, complicaţie a colonizării microbiene secundare unui focar extrapulmonar. Se poate întâlni colonizarea microbiană secundară, via canalele limfatice pleurale, putându-se dezvolta un empiem pleural. Unii microbi produc toxine favorizând un proces necrotic sau abcedare.



Simptomatologie

In mod normal, CAP se prezintă, cel mai frecvent sub 2 forme clinice: pneumonia francă şi pneumonia atipică.

Forma francă are debut brutal, manifestat prin frison, hipertermie, cu un sindrom de condensare pulmonară la 2-3 zile, cu evoluţie ciclică, decapitată prin antibioterapie precoce; tabloul corespunde unei pneumonii clasice pneumococice.

Pneumonia atipică are evoluţie progresivă, precedată adesea de semne de infecţie rinofaringiană, cu un cortegiu de semne funcţionale bogate (tuse, durere toracică, cefalee, mialgii), dar cu sărăcia semnelor clinice, opacitate heterogenă nesistematizată de tip interstiţial, hilo-bazal: de regulă etiologia presupune germeni intracelulari *(Mycoplasma sau Clamydia pneumoniae, Coxiella burnetti).*

Diagnostic

Este vorba de bronhopatie sau pneumopatie? este o pneumonie infecţioasă şi în acest caz e vorba de o infecţie loco-regională sau generală? care sunt factorii de gravitate şi este caz de spitalizare? care e germenul etiologic incriminat?

E vorba de o bronhopatie sau pneumopatie?

Prezenţa sindromului de condensare la examenul clinic şi opacitate pulmonară pe radiografia pulmonară elimină bronşita acută sau acutizarea unei bronhopatii cronice. Mai mult, multe pneumopatii trec neobservate pentru că nu se însoţesc de sindrom de condensare. Ele pot fi observate în afara unui examen radiologic sistematic.

E vorba de o pneumopatie infecţioasă netuberculoasă?

La cea mai mică suspiciune trebuie eliminată tuberculoza pulmonară prin 3 examene din expectoraţie în prezenţa unei forme progresive cu opacităţi heterogene de apex (şi în orice caz la imunodeprimaţi). Diagnosticul de embolie pulmonară este uneori dificil chiar şi la pacienţi cu sindrom de impregnare bacilară sau semne de alveolită infecţioasă şi un posibil infarct pulmonar. La cea mai mică suspiciune se recomandă eco-Doppler venos şi la membrele inferioare, eventual explorare angiografică. Poate intra în discuţie plămânul "cardiac" forma subacută: este foarte greu de făcut diagnostic diferenţial între pneumopatie şi plămânul de "stază", de altfel alveolita infecţioasă poate decompensa insuficienţa cardiacă. La cel mai mic semn de decompensare trebuie recomandat tratament diuretic. Pe de altă parte, pneumopatia infecţioasă poate fi primul semn al unui cancer pulmonar şi în consecinţă, se recomandă obligatoriu endoscopia bronşică, în special la un fumător. Intră, de asemenea, în discuţie, alergia la medicamente, legat de mediul înconjurător sau parazitară. Pe lângă etiologiile clasice, intră în discuţie patologii legate de imunosupresie sau neoplazie ce pot debuta iniţial prin forma pseudopneumopatică: vasculită necrozantă? hemoragie alveolară? granulomatoza limfoidă?[11, 12]

Factorii de risc legaţi de imunosupresie profundă, respectiv răspuns al imunităţii celulare umorale, sunt repertoriate perfect la pacienţii imunodeprimaţi sau imunodepresia e legată nemijlocit de gravitatea pneumopatiei. Este bine să se stabilească gravitatea bolii, indicaţiile de spitalizare - izolare sau Terapie Intensivă (în special intubaţie, ventilaţie artificială).

în general trebuie să ţinem cont de un index prognostic:

1. Vârsta peste 65 de ani (+1)
2. Dureri toracice (+2),



3. Alterarea funcţiilor mentale (+2),
4. Semne vitale (TA sistolică <90 mmHg sau >120 mmHg, polipnee >30/min (+2),
5. Cancer asociat (+4),
6. Etiologie cu risc înalt (infecţie cu *Staphylococcus aureus,* b. Gram negativi, pneumonie post-obstructivă, pneumonie de deglutiţie (+2).

Scorul global obţinut permite stabilirea unui index de mortalitate cu 5 clase de risc, în funcţie de importanţa scorului. De o manieră generală, la patul bolnavului, în afara mediului spitalicesc, în afara oricărui examen paraclinic, experienţa şi bunul simţ trebuie să permită un bilanţ satisfăcător asupra gravităţii şi prognosticului pacientului: vârsta înaintată, toleranţa scăzută a simptomatologiei, insuficienţa organică asociată sau alţi factori uşor de identificat[10].

Diagnosticul etiologic

Identificarea agentului etiologic este dificilă neexistând metode rapide, sensibile şi specifice, neinvazive pentru stabilirea etiologiei pneumoniei. în practică, este aproape imposibil de stabilit germenul incriminat în afara mediului spitalicesc, unde singurele accesibile sunt examenul bacteriologic al expectoraţiei, foarte controversat, şi hemocultura. în spital, la un pacient cu pneumonie comunitară gravă, metodele cu viza microbiologică pot fi făcute prin metode directe (examen bacteriologic al expectoraţiei şi/sau metode invazive prin scurt-circuitarea căilor respiratorii subglotice) sau metode indirecte.

Metode directe:

Examenul bacteriologic al expectoraţiei, ca şi mijloc de identificare al infec-ţiilor respiratorii netuberculoase, este foarte controversat: rezultatul poate fi fals pozitiv sau fals negativ. Dificultăţile apar în contextul absenţei expectoraţiei (pacient care nu expectorează, infecţie bronhopulmonară neexsudativă, contaminarea inevitabilă cu flora comensală din rinofaringe şi cavitatea bucală). Chiar în condiţiile recoltării impecabile, rezultatul poate să aibă doar valoare orientativă. Recoltarea trebuie făcută înainte de administratrea oricărui antibiotic (sau oprirea antibioticului de cel puţin 48 de ore), dimineaţa, à jeun, după clătirea gurii cu apă. Eşantionul de spută trebuie să ajungă la laborator la mai puţin de 3 ore. Analiza constă din:

1. Examenul macroscopic permite analiza salivei şi evaluarea gradului de purulenţă.

Examenul microscopic ne poate orienta etiologia. Se utilizează indexul Murray-Washington: peste 25 de leucocite polinucleare şi cel puţin 10 celule epiteliale bucale în câmpul microscopic.

Examenul microscopic după coloraţie Gram (G) (mărire de 1000 cu imersie de ulei) permite determinarea abundenţei florei bacteriene şi determinarea germenului infectant după caracterele morfologice şi tinctoriale.

Unele aspecte sunt sugestive, când constituie flora microbiană dominantă pe frotiu[9]:

- Diplococi G+ în lanţetă încapsulaţi, sugestivi pentru *Streptococcus pneumoniae*
- Cocobacili G- mici şi pleomorfi sugerează *Haemophilus influenzae*
- Coci G+ în grămezi sugerează *Staphylococcus aureus*
- Bacili G- caracteristici pentru *Klebsiella pneumoniae* sau alt bacii G- aerob



- Floră mixtă (coci G+ şi bacili G- sugerează anaerobi)
- Floră bacteriană absentă sau minimă pe frotiu pentru spute de calitate la pacienţi care nu au luat antibiotic în prealabil, sugerează eliminarea bacteriilor uzuale.

2. Cultura expectoraţiei, completată prin analiza cantitativă poate distinge germenul patogen infectant de germenii de colonizare. Infecţia pulmonară conţine cel puţin 10^5 UFC (unităţi formatoare de colonii) pe ml. Între 10^6-10^7 sunt consideraţi germeni obişnuiţi. Este semnificativă prezenţa de anaerobi, frecvenţi în cavitatea bucală.

Investigaţiile paraclinice efectuate de rutină la pacienţii spitalizaţi pentru pneumonii comunitare

Investigaţii imagistice

1. Radiografia pulmonară. Este esenţială pentru diagnosticul de pneumonie. Pe radiografie, în principiu, se descriu câteva tipuri radiologice, izolate sau combinate (condensări, infiltrate, opacitate lichidiană, pneumotorace, adenopatie hilară satelită).

Condensarea pulmonară cu distribuţie segmentară se descrie ca opacitate omogenă cu distribuţie nonsegmentară cu margini relativ imprecise, cu bronhogramă aerică.

Condensarea pulmonară cu distribuţie nonsegmentară (pneumonie acinară), este de obicei unică, omogenă, cu margini imprecis delimitate.

Infiltratul interstiţial (corespunde tipului radiologie de pneumonie interstiţială). Se descriu opacităţi reticulare sau reticulonodulare localizate într-un anumit lob sau difuze bilateral; la periferie persistă aspectul reticulonodular, înlesnind precizarea tipului de afectare pulmonară.

Alte modificări radiologice, apărute în cursul unei pneumonii:

- Abcesul pulmonar: se descrie ca opacitate unică sau multiplă, iniţial opacă (de aspect tumoral), ulterior excavată cu nivel hidroaeric.
- Gangrena pulmonară, rar întâlnită, se prezintă radiologie iniţial sub forma unor zone multiple de hipertransparenţă în interiorul unei opacităţi; ulterior acestea confluează într-o cavitate mare care cuprinde lichid (puroi) şi unul sau mai multe fragmente pulmonare necrotice.
- Pneumotoracele sunt descrise ca şi cavităţi aerice cu perete foarte subţire.
- Colecţia lichidiană, descrisă ca şi opacitate omogenă ce interesează sinusul costodiafragmatic al hemitoracelui afectat, limita superioară are concavitatea în sus.
- Adenopatia hilară satelită e mai rar întâlnită. Necesită diagnosticul diferenţial cu o masă pulmonară.

Forme clinico-radiologice. Sunt 2 forme clinico-radiologice de pneumonii comunitare: „tipice” şi „atipice”.

Pneumonia „tipică” are un debut rapid (brutal), caracterizat prin frison (unic, solemn), febră înaltă, durere pleuritică, condensare „lobară” clinic şi radiologie, spută purulentă cu stare toxică, reprezentând pneumonia pneumococică. Mai pot exista şi alţi germeni implicaţi *(Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumonia)* de unde şi denumirea de pneumonie bacteriană[9].

Pneumonia „atipică”, după cum îi spune şi numele: debut progresiv, cu un prodrom de câteva zile de infecţie de căi respiratorii superioare, manifestate prin tuse seacă, cefalee, artralgii, mialgii, tulburări digestive. Sunt absente durerea de tip pleuritic şi condensarea pulmonară (la examenul fizic). Radiologie apare infiltrat interstiţial.



Caracterizează germeni atipici: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamidia pneumoniae, Pneumocystis carinii,* virusuri (virusul varicelei, herpex simplex). În realitate, tabourile clinice sunt intricate (pneumonia pneumococică se poate prezenta fără frison solemn, durere pleuritică şi sindrom de condensare clinic şi cu spută în cantitate mică); acest tablou apare şi după tratamente antibiotice (frecvente astăzi) şi la vârste înaintate. De asemenea, trebuie să ţinem cont de germenii "atipici" care pot determina la vârstnici sau la persoane cu comorbidităţi semnificative tablouri clinice proteiforme. Studiile efectuate au demonstrat o precizie de sub 50% în ceea ce priveşte precizia etiologiei. Etiologia nu poate fi precizată întotdeauna, respectiv tratamentul corect.

2. Computer tomografia. Oferă informaţii mai sensibile. Poate evidenţia modificări tipice de pneumonie cu radiografie normală, dar şi imagini de pneumonie în regiuni aparent normale pe radiografie. Totodată după aspectul infiltratului, se poate aprecia etiologia, precum şi evoluţia sub tratamentul antibiotic[9, 10].

Diagnostic pozitiv. Manifestări clinice[13]

Debutul bolii poate să fie rapid sau brutal în pneumonia francă lobară sau mai lent pe parcursul câtorva zile.

Febra e deseori prezentă. Frisoanele apar când se înregistrează o ascensiune termică rapidă şi înaltă. Uneori apar subfebrilităţi.

Starea generală e variabil alterată până la prostraţie.

Apetitul poate să fie modificat, urmat de scădere în greutate.

Mialgiile şi artralgiile sunt mai frecvente la persoanele cu febră sau la cele determinate de anumiţi agenţi patogeni.

Tusea poate să fie simptomul respirator dominant, în peste 80% din cazuri. Poate să fie neproductivă, sau cu expectoraţie mucoasă sau mucopurulentă.

Sputa poate prezenta striuri sanguinolente; hemoptizia francă este mai rar întâlnită.

Dispneea poate să fie prezentă, gradul dispneii este raportat direct cu extinderea procesului. în formele severe se însoţeşte de insuficienţă respiratorie manifestă, necesitând respiraţie asistată.

Durerea toracică se poate manifesta ca un junghi toracic, amplificată de inspir profund, tuse, strănut sau mişcări obişnuite. Durerea poate fi şi difuză, mai puţin intensă, percepută ca o "jenă toracică".

Manifestări de infecţie de căi respiratorii superioare (rinofaringită) pot preceda sau însoţi o pneumonie.

Tabloul clinic la vâstnici e mult mai puţin zgomotos şi mai nespecific. Manifestările respiratorii sunt absente sau mai puţin intense. Poate fi observată doar agravarea simptomelor respiratorii preexistente, iar febra poate lipsi. Pneumonia se poate manifesta prin tulburări de conştienţă până la comă cu alterarea stării generale, anorexie importantă cu scădere ponderală, astenie marcată şi agravarea unor boli preexistente.

Examenul fizic respirator poate evidenţia sindromul tipic de condensare pulmonară cu limitarea unilaterală a amplitudinii mişcărilor respiratorii, zonă de matitate cu amplificarea transmiterii vibraţiilor vocale sau suflu tubar patologic, raluri crepitante. Uneori e prezent sindromul lichidian, care poate masca sindromul de condensare. Examenul fizic evidenţiază polipnee, tahicardie, mai rar hipotensiune arterială.



Investigaţii paraclinice

Hemograma completă evidenţiază leucocitoză severă (leucocite peste 20.000/mm^3) cu neutrofilie importantă şi devierea la stânga a formulei leucocitare. Prin deshidratare poate să apară hemoconcentraţie (creşterea hematocritului şi hipernatremie) prin deshidratare.

Gazometria arterială pune în evidenţă hipoxemie de repaus, hipocapnie şi alcaloză respiratorie. Hipercapnia cu acidoză respiratorie poate să apară în formele severe de pneumonie sau în cazul unor boli preexistente (BPOC); în aceste situaţii se recomandă ventilaţia asistată. Acidoza metabolică este secundară şocului septic.

Probe biochimice pentru evaluarea funcţiei renale, hepatice. Se pot înregistra, de asemenea, creşterea transaminazelor şi a bilirubinei prin deshidratare.

Ionograma. Se pot înregistra tulburări electrolitice prin acelaşi mecanism.

Serologia HIV este importantă, legat de imunosupresia dobândită, teren pe care se poate grefa orice infecţie.

Hemoculturile pot fi utile pentru stabilirea etiologiei. Se recomandă în special la pacienţii febrili. Se recoltează sânge în puseu febril.

Examen al lichidului pleural: citologic, biochimic (proteine, glucoză, pH, LDH) şi examen bacteriologic (frotiu, culturi pentru bacterii aerobe, anaerobe, bacilul Koch).

Este foarte important de subliniat că evaluarea clinică ar trebui să fie principalul factor de decizie pentru internarea în spital, iar socorul CURB-65 (tabelul 2.1) să ajute la luarea deciziei de internare:

Tabelul 2.1. CURB-65[16, 7].

	Criteriu clinic	**Puncte**
C	Confuzie	1
U	Uree sanguină	1
R	Frecvenţă respiratorie	1
B	Tensiunea arterială sistolică <90 mmHg sau diastolică <60 mmHg	1
65	Vârstă >65 de ani	1

Un scor 0 sau 1 - pacientul ar putea fi tratat în condiţii de siguranţă în ambulator. Un scor 2 ar putea sugera supraveghere scurtă. Scor 3 sau 4 sau, de regulă, 5 necesită internare în spital.

Tratament

Atitudinea în faţa unui pacient cu pneumonie comunitară e diferit, în funcţie de locul de îngrijire.

1. Tratamentul în ambulator

Majoritatea cazurilor cu pneumonie comunitară la adulţi anterior sănătoşi pot fi trataţi în ambulator. în condiţii de ambulator diagnosticul etiologic este minimal. Se practică eventual un examen microbiologic al sputei, când sputa se poate recolta şi transporta în condiţii corespunzătoare la un laborator de încredere[14].

Tratamentul cu antibiotice este empiric şi se administrează pe cale orală. Necesitatea administrării unui tratament parenteral din motive de severitate sau into-



leranţă digestivă impune spitalizarea, întrucât la ora actuală nu există condiţii rezonabile de tratament parenteral în ambulator.

Tratamentul cu antibiotice trebuie să acopere germenii cel mai frecvent implicaţi: *Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumponiae* şi *Chlamydia pneumoniae.* Nici una din alternative nu îndeplineşte perfect acest deziderat. Pneumococul e cel mai frecvent germen implicat în etiologia pneumoniei comunitare şi în acelaşi timp cu prognosticul cel mai defavorabil dintre cei 3 germeni. Ca urmare, un tratament oral cu antibiotice în ambulator trebuie să se adreseze în primul rând *S. pneumoniae.*

Amoxicilina rămâne antibioticul oral de selecţie pentru tratamentul ambulator al pneumoniei comunitare la adultul fără boli semnificative asociate, cu tabloul clinico- radiologic şi/sau examen microscopic al sputei sugestive de pneumonie pneumococică sau în absenţa vreunui indiciu etiologic. Doza este de 1 g la 8 ore pentru a atinge concentraţii tisulare eficiente împotriva pneumococilor cu sensiblitate diminuată[17].

Alternativele sunt: asocierea de aminopenicilină/inhibitor de beta-lactamază (amoxicilină + clavulanat, ampicilină + sulbactam) şi cefalosporină orală de generaţia a II-a (cefuroximă) care sunt eficiente şi împotriva unor germeni producători de beta- lactamază (*Haemophilus influenzae, Moraxella catharralis,* unii bacili Gram negativi aerobi), eritromicină şi azitromicină care sunt active împotriva *Mycoplasma pneumoniae* şi *Chlamidia pneumoniae,* dar mai puţin active împotriva *Streptococcus pneumonia* decât amoxicilina; macrolidele mai noi (claritromicina şi azitromicina care sunt mai eficiente împotriva *Streptococcus pneumoniae* decât amoxicilina; macrolidele reprezintă (alături de doxiciclină) variante pentru pacienţii cu alergie la beta-lactamine.

Fluorochinolonele antipneumococice (moxifloxacina) sunt active împotriva majorităţii germenilor implicaţi în etiologia pneumoniei comunitare incluzând pneumococul (inclusiv unele tulpini cu sensibilitate diminuată la penicilină), *M. pneumoniae* şi C. *pneumoniae.* Din aceste motive constituie o alternativă interesantă pentru terapia de primă intenţie în pneumonia comunitară[18].

La pacienţii mai vârstnici sau cu boli asociate (ex. BPCO) sau la fumători există o frecvenţă mai mare a *H. influenzae, M. pneumoniae* şi C. *pneumoniae.* Din aceste motive există o frecvenţă mai mare a *H. influenzae, M. catarralis* şi respectiv mai mică a *M. pneumonia* şi C. *pneumoniae.* Tratamentul antibiotic iniţial recomandat constă în asocierea de aminopeniclină + inhibitor de beta-lactamază (amoxicilină/clavulanat, ampicilină + ulbactam) sau o cefalosporină de generaţia a Il-a (cefuroxim) sau ca variantă macrolide noi (claritromicină sau azitromicină) care sunt active împotriva germenilor deşi mai puţin active comparativ cu beta-lactaminele menţionate mai sus. Moxifloxacina constituie o alternativă şi la aceşti pacienţi[18].

La tineri, în special sub 25 de ani, *M. pneumoniae şi C. pneumoniae* sunt probabil mai frecvente decât *S. pneumoniae.* La aceşti pacienţi, precum şi la cei ce îndeplinesc criterii clinice la care aspectul clinico-radiologic e evident «atipic» prima alegere o constituie, probabil, o macrolidă nouă (claritromicină şi azitromicină), având avantajul unei mai bune toleranţe digestive faţă de eritromicină. în cazul suspiciunii de aspiraţie se recomandă amoxicilina + clavulanat (activ împotriva germenilor aerobi menţionaţi mai sus şi a anaerobilor), amoxicilină + metronidazol sau clindamicina singură.

În tabelul de mai jos (tabelul 2.2) sunt redate dozele şi intervalul de administrare al celor mai folosite antibiotice în tratamentul ambulator oral al pneumoniilor



comunitare. Durata tratamentului este de 7-10 zile pentru pneumoniile nonabcedate cauzate de *S. pneumoniae, H. influenzae* şi alte bacterii. în cazul suspiciunii de *M. pneumoniae, Chlamydia pneumoniae* sau *Legionella*, antibioticul se administrează 14-21 de zile, iar în cazul confirmării *Legionellei* timp de 21 de zile. În cazul unei pneumonii abcedate, durata tratamentului e mai lungă (vezi abcesul pulmonar), de obicei minimum 4 săptămâni. Cotrimoxazolul nu trebuie administrat în pneumonia comunitară, din cauza rezistenţei crescute a pneumococului şi a germenilor atipici.

2. Tratamentul în spital

Tratamentul iniţial este parenteral şi, de cele mai multe ori, empiric. Uneori, examenul sputei în coloraţie Gram sugerează o anumită etiologie. Este recomandată recoltarea a cel puţin două hemoculturi din 2 situsuri diferite la 10 minute interval, precum şi o spută sub supravegherea unei asistenţe medicale înainte de începerea tratamentului empiric antibiotic. Alte investigaţii etiologice se pot efectua în situaţii particulare, dar nu trebuie să întârzie administrarea tratamentului antibiotic[19].

Etiologia e dominată de *S. pneumoniae* la care se adaugă *Chlamydia pneumoniae, H. Influenzae, Legionella,* bacili Gram negativi aerobi şi *Staphylococcus aureus.* Un istoric de aspiraţie posibilă sau probabilă sugerează o etiologie cu germeni anaerobi.

Ca antibiotic se recomandă administrarea de aminopeniciline/inhibitor de beta-lactamază (ex. amoxicilină/clavulanat) sau o cefalosporină de generaţia a II-a sau o cefalosporină de generaţia a III-a, la care se adaugă macrolida (eritromicina, claritromicina sau azitromicina) în cazul suspiciunii unei etiologii cu *Chlamidia pneumoniae* sau *Legionella.*

Fluorochinolonele antipneumococice administrate parenteral în monoterapie pot constitui o alternativă.

Durata tratamentului este similară cu cea din ambulator, cu tendinţa de a administra pe perioada maximă indicată (10 zile şi respectiv 21 de zile).

Tabelul 2.2. Dozele uzuale folosite în tratamentul oral şi intravenos al pneumoniei comunitare, pentru antibioticele cel mai frecvent utilizate[15].

Antibiotic	**Regim oral**	**Regim parenteral**
Amoxicilină Ampicilină	1 g la 8 ore	3 g la 6 ore
Amoxicilină + clavulanat Ampiclină + sulbactam	1 g (875 + 125) la 8 ore	1,2 g (1000 + 200) la 8 ore
Cefuroxim Ceftriaxonă Cefotaximă Ceftazidim Imipenem	500 mg la 12 ore	750 mg la 8 ore 1-2 g la 12-24 ore 1-2 g la 8-12 ore 500 mg la 6 ore 2 g la 8 ore
Eritromicină Claritromicină Azitromicină	500 mg la 6 ore 500 mg la 12 ore 500 mg în prima zi, apoi 250 mg pe zi timp de 4 zile	0,5-1 g la 6 ore 500 mg la 12 ore
Ciprofloxacină Moxifloxacină Doxiciclina Gentamicina	200 mg în prima zi apoi 100 mg pe zi	400 mg la 12 ore 2-5 mg/kg/zi, la 8 ore



3. Tratamentul în terapie intensivă

Diagnosticul etiologic este maximal, inclusiv manevre invazive (endoscopie bronşică) pentru a identifica cu precizie maximă agentul etiologic. În cazul absenţei factorilor de risc pentru etiologia cu *Pseudomonas*, etiologia este dominată de *S. pneumoniae, Legionella pneumophila, Haemophilus influenzae* şi bacili Gram negativi. Tratamentul recomandat este injectabil şi include asocierea de macrolidă sau flurochinolonă antistreptococică + beta-lactamină (cefalosporină de generaţia a III-a - ceftriaxonă, cefotaxim - sau aminopenicilină/inhibitor de beta-lactamază - ex. amoxicilină + clavulanat - sau imipenem)[19, 20].

În cazul existenţei unor factori de risc pentru etiologia cu *Pseudomonas aeruginosa* (boala bronhopulmonară structurală, malnutriţie, corticoterapie cronică, tratamente antibiotice prealabile prelungite), din cauza mortalității foarte mari a acestui tip de pneumonie tratamentul trebuie să cuprindă minimum 2 antibiotice cu acţiune eficientă antipiocianică. Se pot administra fie asocierea ciprofloxacină + beta-lactamină antipiocianică şi antipneumococică (imipenem, meropenem, cefepimă, piperacilină + tazobactam) sau o asociere de macrolidă sau fluorochinolonă «respiratorie» + beta-lactamină antipneumococică (imipenem, meropenem, cefepimă, piperacilină + tazobactam) şi antipiocianică + aminoglicozidă[19, 20].

Tratamentul adjuvant. Hidratarea corectă e cea mai eficientă metodă de fluidificare a secreţiilor, pentru a favoriza eliminarea lor. Medicamentele expectorante nu sunt recomandate.

Antitusivele de tip central (codeine) sunt indicate în cazul pacienţilor cu paroxisme severe de tuse, care induc oboseală musculară respiratorie sau durere toracică. Administrarea de oxigen e indicată în cazul prezenţei hipoxemiei. Ventilaţia asistată e rezervată pentru cazurile cu hipoventilaţie alveolară (hipercapnie cu acidoză respiratorie decompensată).

Existenţa unei pleurezii asociate impune puncţia pleurală şi examenul lichidului pleural pentru diferenţierea pleureziei parapneumonice de empiemul pleural.

Evoluţie. Supraveghere

Evoluţia pneumoniei este foarte dinamică, fiind dependentă de germenul cauzal.

Eficienţa tratamentului antibiotic iniţial şi caracteristicile gazdei. Aprecierea evoluţiei unui pacient cu penumonie este complicată suplimentar de imprecizia diagnosticului de pneumonie, a identificării agentului patogen şi de caracterul empiric al tratamentului iniţial (şi deci nerecunoaşterea gradului său de eficienţă).

Evoluţia obişnuită a unei pneumonii bacteriene sub tratament antibiotic eficient este favorabilă şi constă în ameliorarea până la dispariţie a simptomelor şi normalizarea constantelor vitale (temperatură, alură ventriculară, TA, frecvenţa respiratorie şi gradul de oxigenare al creierului) în câteva săptămâni. O evoluţie în afara acestor parametri ridică o serie de suspiciuni:

- Terapie ineficientă (germen constituţional rezistent, ex. pneumococ rezistent la penicilină).
- Factori care ţin de gazdă şi determină o evoluţie prelungită.
- Prezenţa unei alte afecţiuni: diagnostic eronat.
- O boală subiacentă (deseori favorizează apariţia pneumoniei) care modifică evoluţia bolii.
- O complicaţie a pneumoniei (ex. pleurezie parapneumonică sau empiem).



Evoluţia iniţială (primele 3-5 zile) este esenţială pentru aprecierea eficienţei tratamentului antibiotic. Elementele cele mai importante în urmărire sunt cele clinice: starea generală, apetitul, temperatura, alura ventriculară, TA, frecvenţa respiratorie, gradul de oxigenare al sângelui (saturaţia periferică sau presiunea parţială a oxigenului în sângele arterial). Normalizarea sau ameliorarea netă şi semnificativă a acestor parametri, în contextul unei ameliorări a celorlalte simptome şi respectiv a unei imagini radiologice staţionare sau uşor ameliorate, semnalează o evoluţie favorabilă şi deci un tratament antibiotic eficient. De menţionat că imaginea radiologică se poate extinde uşor în primele 24-48 de ore, mai frecvent în cazurile de deshidratare iniţială sau în anumite etiologii *(Legionella)*, fără ca acest lucru să traducă o evoluţie nefavorabilă[20, 21].

Absenţa ameliorării parametrilor (sau agravarea lor) şi/sau extensia sau agravarea lor presupune reevaluarea cazului:

- tratamentul antibiotic trebuie schimbat; de regulă, în primele 72 de ore nu se modifică, doar dacă se constată agravarea semnificativă a tabloului clinic;
- diagnosticul de pneumonie este greşit şi, în consecinţă, trebuie reconsiderat cazul cu bateria de investigaţii care decurg. Se recomandă endoscopia bronşică cu lavaj bronşioloalveolar, borsaj protejat sau biopsie transbronşică sau chiar biopsia pulmonară prin toracoscopie videoasistată sau toracotomie exploratorie.

Supravegherea ulterioară, după ameliorarea semnificativă a manifestărilor clinice, presupune radiografii seriate pentru aprecierea rezoluţiei imaginii radiologice. Involuţia radiologică este raportată la germenul implicat, dar şi la factorii ce ţin de gazdă.

Factorii de risc pentru o rezoluţie întârziată pot fi: etiologia cu *Legionella pneumophila* (faţă de *S. pneumoniae, Mycoplasma* şi *Chlamydia pneumoniae)* vârsta înaintată, alcoolism, BPCO, diabet zaharat, afectarea multilobulară, bacteriemia. În plus, prezenţa unui status imun alterat (inclusiv din cauza tratamentului cu corticosteroizi sau medicamente imunosupresoare) prelungeşte durata resorbţiei anomaliilor radiologice. Un studiu asupra resorbţiei radiologice a pneumoniei comunitare, indiferent de etiologie şi severitate, a indicat o resorbţie completă în 67% din cazuri la 4 săptămâni, în 73% din cazuri la 6 săptămâni şi în 85% din cazuri la 8 săptămâni de la iniţierea tratamentului antibiotic. De aceea, se recomandă radiografie pulmonară de control la 4 săptămâni. Cu o rezoluţie completă, pacientul este considerat vindecat. Dacă persistă anomalia radiologică, supravegherea poate dura până la 8 săptămâni. Se poate recurge la biopsie pulmonară dacă se înregistrează o rezoluţie incompletă în decurs de 4- săptămâni. O cauză frecventă poate să fie obstrucţia mecanică a bronşiei aferente teritoriului pneumonie (mai frecvent prin neoplasm, în special la fumători de peste 50 ani) şi un corp străin (la copii)[20, 21].

O situaţie particulară este reprezentată de pneumonia recurentă, care se defineşte ca reapariţia unui episod pneumonie, după vindecarea completă a celui anterior. Cauzele pot fi:

- locale
- boli respiratorii ce pot mima o pneumonie recurentă
- boală sistemică
- bronşiectazii difuze.

Pacientul cu pneumonie comunitară trebuie supravegheat intensiv în primele 48- 72 ore (sau poate în primele 5 zile) pentru certificarea evoluţiei favorabile şi aprecierea eficienţei tratamentului antibiotic. Reevaluarea la 48-72 de ore sau 5 zile este esen-



ţială atât în ambulator, cât şi în spital. Ulterior se recomandă urmărirea pacientului cu efectuarea de radiografii la 2 şi 4 săptămâni pentru verificarea completă (clinică şi radiologică) a pneumoniei[21].

Bibliografie

1. Harrison's Principles of Medical Internal, Dan L. Longo, MD (Boston, MA,) 16th edition, part nine, cap. 239, p.1528-1541.
2. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults - 2004 UPDATE, John Macfarlane (Chairman and Editor).
3. Pneumonia: Review of Guidelines, Raja Dhar, supplement to Japi - January 2012; vol.60.
4. American Thoracic Society Documents of Adults with Hospital- acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia.
5. Thorax 2001: 56 (supplIV) - A 2004 Pneumonia Guidelines update document has been produced by the BTS as part of the commitment to provide interim guidelines reviews.
6. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community Acquired Pneumonia In Adults - Lionel A. Mandell et al.
7. British Thoracic Society- Standard of Care Committee-Guidelines Production Manual, 1 July 2012.
8. Waites KB, Saubolle MA, Talkington DF et al: Cumitech 10A: Laboratory Diagnosis of Upper Respiratory Tract Infections (Sharp SE, coord ed.) Washington, DC:ASM Press, 2006.
9. Miron A. Bogdan (sub redacţia) - Pneumologia, Ed. Universitară "Carol Davila" Bucureşti, 2008, pag. 97-118.
10. Hah HH, Beaty HN: Transtraheal aspiration in the evaluation of patiens with pneumonia. Ann Intern Med. 72:183-187, 1970.
11. Spencer RC, Philp JR: Effect of previous antimicrobial therapy on bacteriological findings in patients with primary pneumonia, Lancet 2: 349-350, 1973.
12. Costello M, Yungbluth M: Viral Infections. In McPherson RA, Pincus MR (eds): Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods (21st ed) Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007, pp.975-999.
13. Van de Eeden MM, Vlaspolder F, de Graaff, CS, et al: Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low-and high patients with community- acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 24:241-249, 2005.
14. Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ et al: American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA,) Guideline for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and heath-care-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 171: 388-416, 2005
15. Huchon G, Woodhead M - Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infection. Eur Respir. J, 1998; 11:986-991.
16. Niederman MS, Mandell LA, Grossman RF et ah- Canadian guidelines for the initial management of the community-acquired pneumonia: an evidence-based updata by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society, Clin Infectious Dis, 2000: 31: 383-421.
17. Halm EA, Tertein AS - Management of community-acquired pneumonia, New Engl Med, 2002: 347:2039-2045.
18. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM et al - A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. New Engl J Med, 1997; 336:243-250.
19. Farr BM, Sloman AJ, Fisch MJ - Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. Ann Intern Med, 1991; 115: 428-436.
20. Fraser RS, Pare JAP, Fraser RG, Pare PD - Infectious disease of the lung. In Synopsis of Disease of the Chest. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1994:287-391.
21. Marrie TJ - Acute bronchitis and community-acquired pneumonia. In: Fishman AP et al (eds). Pulmonary disease and disorders. McGraw-Hill, New York 1998; p. 1985-1996.



3. ASTMUL BRONȘIC

Mimi Nițu, Mihai Olteanu, Ramona Teodorescu, Eugen Florin Georgescu

Definiţie, epidemiologie

Astmul este o boală heterogenă caracterizată prin inflamaţia cronică a căilor aeriene în care participă numeroase tipuri de celule. Acest proces inflamator determină la indivizii susceptibili episoade recurente de wheezing, dispnee, constricţie toracică şi tuse, în special noaptea şi/sau dimineaţa devreme. Aceste manifestări se asociază cu obstrucţie difuză de căi aeriene, variabilă şi cel puţin reversibilă spontan sau sub tratament[1].

La nivel mondial există aproximativ 300 milioane de cazuri de astm clinic manifest, afectând intre 1-18% din populaţie în funcţie de regiune. Astmul este responsabil de 250.000 decese anuale în întreaga lume[2]. Există o distribuţie diferită pe sexe, cu o frecvenţă mai mare la sexul masculin până la vârsta de 10 ani (raport 3/1) după care această diferenţă dispare. În Romania, procentul cazurilor de astm clinic manifest este de 1,5%, raportat la populaţia ţării, cu 14,7 decese la 100.000 astmatici. Există o distribuţie diferită pe sexe, o frecvenţă mai mare la sexul masculin până la vârsta de 10 ani (raport 3/1) după care această diferenţă dispare[2, 3, 4].

Etiologie

Au fost identificaţi numeroşi factori de risc implicaţi în apariţia şi agravarea (exacerbarea) acestuia[5, 6].

Factorii de risc implicaţi în apariţia astmului sunt:

- *factori predispozanţi* - predispun la apariţia bolii. *Atopia* este definită ca predispoziţia genetică de a dezvolta un răspuns mediat de IgE la aeroalergenii obişnuiţi. Atopia se caracterizează prin prezenţa inconstantă a bolilor atopice (rinita alergică, dermatita atopică, urticarie sau astm alergic), prin teste cutanate pozitive la aeroalergeni obişnuiţi şi prin prezenţa în sânge a nivelurilor crescute de IgE pentru aceştia cât şi a IgE totale;
- *factori cauzali* - determină apariţia bolii la indivizii predispuşi.

Aceştia sunt aeroalergenii, sensibilizanţii profesionali, aspirina şi AINS (antiinflamatoarele nesteroidiene).

Aeroalergenii frecvent incriminaţi sunt:

Alergenii din aerul atmosferic care sensibilizează subiecţii atopici prin stimularea clonelor specifice de limfocite Th2 şi producţia de IgE specific.

Alergenii de interior provin de la acarieni domestici, animale de casă, gândaci şi fungi.

Alergenii de exterior cel mai frecvent implicaţi sunt polenurile şi fungii proveniţi în cea mai mare măsură din arbori, ierburi şi buruieni.



Sensibilizanţii profesionali. Au fost identificaţi peste 300 sensibilizanţi profesionali care sunt *naturali*: făina, excremente de animale sau păsări, pene de păsări, aspergillus, polenuri, acarieni, proteine din ou, scoici sau *substanţe chimice anorganice* (săruri de platină, nichel, crom, cobalt) şi *organice* (medicamente, dezinfectante, formaldehida).

Aspirina şi antiinflamatoarele nesteroidiene. Intoleranţa la aspirină odată dezvoltată persistă toată viaţa;

• *factori adjuvanţi* - favorizează apariţia bolii în cazul expunerii indivizilor predispuşi la factori cauzali: *expunerile pasive ale copiilor la fumul de ţigară, poluanţii aerieni de exterior, poluanţii aerieni de interior, infecţiile respiratorii virale, obezitatea* (prin efectul obezităţii asupra mecanicii pulmonare şi mediatorii inflamatori secretaţi de ţesutul adipos - adipokine)[1, 6, 7].

Clasificare fenotipică

În Ghidul GINA 2015 sunt descrise mai multe fenotipuri de astm bronşic:

Astmul alergic - cel mai frecvent întâlnit, cu debut în copilărie, asociat cu un istoric personal sau familial de boli alergice. Răspuns favorabil la terapia cu cortico- steroizi inhalatori;

Astmul non-alergic - rar asociat cu boli alergice. Răspuns mai slab la terapia cu corticosteroizi inhalatori;

Astmul cu debut tardiv - frecvent la femei, debut la vârstă adultă. Răspund la doze mari de corticosteroizi inhalatori, uneori refractari la tratament;

Astmul cu limitare fixă a fluxului de aer;

Astmul asociat cu obezitatea.

Patogenie

Elementele esenţiale ale patogeniei astmatice sunt: răspunsul imun la aeroaler- geni, inflamaţia acută a căilor aeriene, inflamaţia cronică a căilor aeriene (elementul definitoriu al bolii astmatice), remodelarea căilor aeriene şi elementele genetice care predispun la apariţia bolii[1, 7, 8].

Răspunsul imun la alergeni

În mod cu totul particular, la bolnavii astmatici se selecţionează şi se activează în bronhii o subpopulaţie de LTh-LTh2 caracterizate prin profilul specific de mediatori eliberaţi (citokine codificate de gene situate pe cromozomul 5).

Marca imunologică a astmului alergic este producţia excesivă de citokine tip Th2 (IL-3, IL-4, IL-5 şi IL-13, GM-CSF) *că răspuns la un alergen.* Prin IL-3 sunt stimulate mastocitele, prin IL-5 şi prin GM-CSF se recrutează şi se activează eozinofilele, iar IL-4 esta responsabilă de apariţia unei clone de limfocite B secretoare de IgE specific pentru alergenul respectiv (figura 3.1).



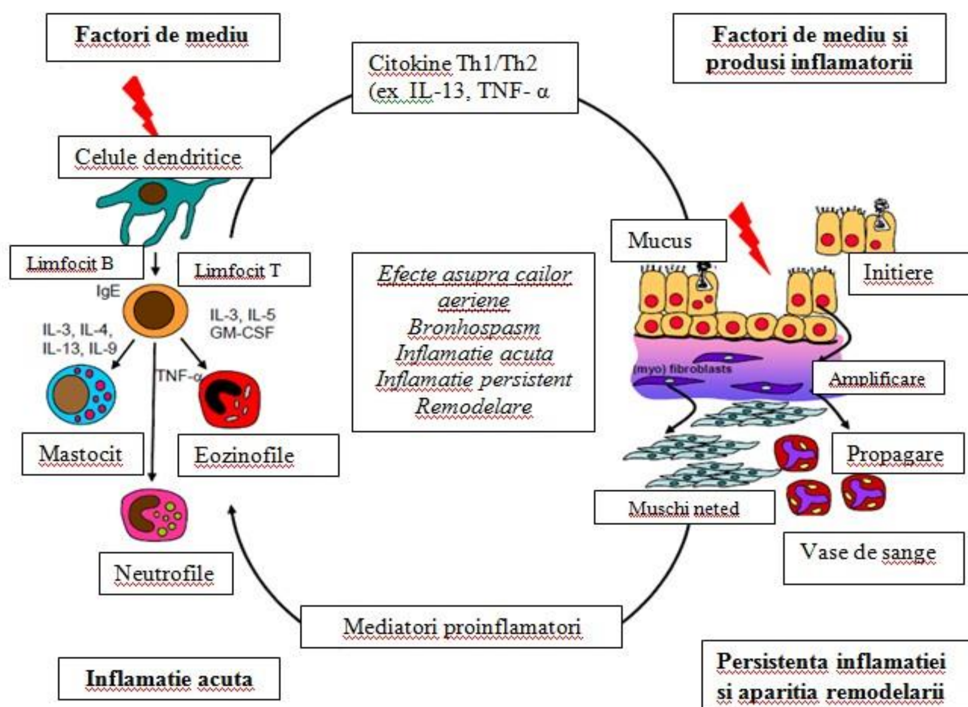


Figura 3.1. Patogenia astmului bronşic (adaptare după Ghidul pentru Diagnosticul şi Managementul Astmului 2007, U.S National Heart, Lung and Blood Institute).

IgE specific secretate sunt citofile şi se leagă de receptorii cu afinitate mare (FceRI) care se găsesc în special pe suprafaţa mastocitelor şi a bazofilelor, şi de receptorii cu afinitate mică (FceRII) ce se găsesc pe suprafaţa macrofagelor, eozinofilelor şi a altor celule[7-10].

Inflamaţia acută alergică a căilor aeriene

La contactele ulterioare cu alergenul acesta se plasează la capătul liber al IgE fixate pe receptorii cu afinitate mare (FceRI), în special la suprafaţa mastocitelor inducând activarea şi “degranularea mastocitară” cu eliberarea de mediatori preformaţi din granulele citoplasmatice (histamina, bradikinina, triptaza şi carboxipeptidaza A, ECF-facto- rul chemotactic pentru eozinofil). Concomitent sunt eliberaţi şi mediatori constituiţi pe loc, cei mai importanţi fiind metaboliţii acidului arahidonic proveniţi pe calea cicloo- xigenazei: prostaglandine (PGD2, PGF2) şi tromboxani (TxA2). Toţi aceşti mediatori induc contracţia muşchiului neted bronşic (histamina,PGD2,PGF2 şi TxA2), secreţie de mucus (histamina), vasodilataţie cu extravazare plasmatică la nivelul microcirculaţiei bronşice şi edem al peretelui căilor aeriene (histamina şi kinine), conducând la îngustarea lumenului şi obstrucţia difuză a căilor aeriene (figura 3.1).

Acestea caracterizează *reacţia alergică de tip imediat (precoce)* care apare în câteva minute de la contactul cu alergenul şi durează aproximativ 30 minute[1, 10].



Reacţia tardivă se produce la 6-9 ore de la provocarea alergenică şi constă în apariţia unui infiltrat inflamator important în submucoasa bronşică prin recrutarea şi activarea eozinofilelor, celulelor Th2, bazofilelor, neutrofilelor şi macrofagelor. Recrutarea eozinofilelor (şi a altor celule inflamatorii) din cadrul reacţiei tardive este un element persistent în cadrul inflamaţiei cronice a căilor aeriene[9].

Inflamaţia cronică a căilor aeriene

Eozinofilele sunt considerate efectorul principal în inflamaţia cronică persistentă din astm acţionând prin intermediul următorilor mediatori: *mediatori preformaţi* (MBP- proteina bazică majoră, ECP-proteina cationică eozinofilică, EPO-peroxidaza eozinofilică, şi EDN - neuropeptidaza derivată din eozinofil), *radicali liberi derivaţi din oxigen* (RLDO), *derivaţi ai metabolismului acidului arahidonic* (în principal cisteinleucotrienele), *factori de creştere fibrogenici şi citokine LTh2 - like* (IL3, IL5, GM-CSF) - (figura 3.1).

Mediatorii principali ai reacţiei de tip tardiv sunt cisteinleucotrienele acţionând prin: bronhoconstricţie (efect bronhoconstrictor de 1000 de ori mai intens decât al hista- minei), vasodilataţie cu creşterea permeabilităţii şi exsudare plasmatică cu edem, creşterea secreţiei de mucus şi hiperreactivitate bronşică.

Particulare pentru reacţia tardivă sunt efectele citotoxice asupra epiteliului bronşic, în special ale MBP şi RLDO, iar stimularea miofibroblastelor cu sinteza de fibronectină şi colagen, contribuie la procesul de remodelare bronşică[1, 9, 10].

Remodelarea căilor aeriene este definită ca alterarea structurii căilor aeriene determinată de prezenţa procesului inflamator cronic şi constă în: creşterea masei musculare prin hiperplazie şi hipertrofie, hipertrofia glandelor mucoase, îngroşarea laminei reti- cularis prin depunerea de colagen sub membrana bazală şi dilatarea vaselor sanguine subepiteliale (figura 3.1).

Predispoziţia genetică a astmului - susţinută de agregarea cazurilor de astm în anumite familii[2, 3].

Fiziopatologie

Elementul central în astm este *limitarea fluxului de aer în căile aeriene* ca urmare a îngustării calibrului lor, apărută pe fondul hiperreactivităţii bronşice (HRB)[1, 2].

Mecanismele îngustării calibrului bronşic (obstrucţia) cu limitarea fluxului de aer sunt: bronhoconstrictia (pe fondul HRB), hipersecreţia de mucus cu formarea de dopuri intraluminale, exsudatul inflamator intraluminal, edemul peretelui bronşic şi remodelarea peretelui bronşic.

Limitarea fluxului de aer are corespondent funcţional *sindromul obstructiv* definit prin creşterea rezistenţei la flux şi scăderea debitelor expiratorii instantanee şi medii (figura 3.2).

Obstrucţia din astmul bronşic se caracterizează prin: *reversibilitate* spontan sau după un medicament bronhodilatator (ameliorarea cu peste 12% faţă de valorile iniţiale) şi *variabilitate în timp* (valori mult modificate la interval de minute, ore, inclusiv pe parcursul aceleiaşi zile), cel mai bine evidenţiată prin monitorizarea PEF (figura 3.2). In obstrucţiile moderate sau severe se asociază *hiperinflaţia* când cresc volumele pulmonare (volumul rezidual în special), iar volumele mobilizabile pot scădea (capacitatea vitală)[11].



O altă caracteristică a astmului este *hiperreactivitatea bronşică* la o varietate de stimuli adică sensibilitate anormal crescută a arborelui traheobronşic la diverşi stimuli ce are ca răspuns îngustarea lumenului căilor aeriene la contactul cu aceştia[11, 12].

Obstrucţia căilor aeriene din astm se însoţeşte de hipoxemie, iar hiperventilaţia determinată de hipoxemie tinde să scadă nivelul $PaC0_2$ (hipocapnie). Transferul gazos prin membrana alveolocapilară este în mod caracteristic nemodificat în astm, criteriu de diagnostic diferenţial cu BPOC (transfer gazos scăzut, proporţional cu gradul de emfizem)[1, 13].

Diagnostic

Diagnosticul pozitiv de astm bronşic presupune 3 etape succesive:

1. Suspiciunea clinică de astm

Tabloul clinic în astm este polimorf, relativ nespecific şi întotdeauna foarte variabil în timp. *Dispneea,* descrisă ca dificultate la expir (dispnee expiratorie) este de obicei simptomul dominant în astm fiind rareori absentă (astmul tusiv). *Wheezingul* - respiraţia şuierătoare, predominant în expir, audibilă la gură, este un simptom frecvent intâlnit, relativ specific astmului (prezent şi în alte boli obstructive). *Tusea* este frecvent întâlnită, rareori izolată (astm tusiv). Este neproductivă şi chinuitoare, uneori cu expectoraţie dificilă, în cantitate mică, de obicei spre sfârşitul crizei de astm. Sputa, de obicei albă spumoasă, poate avea şi un aspect aparent purulent din cauza numărului mare de celule inflamatorii (eozinofile), pretând la confuzia cu o infecţie de căi respiratorii. *Senzaţia de constricţie toracică* este descrisă ca apăsare sau strângere la nivelul cutiei toracice, de cele mai multe ori concentric bazai, care aparent împiedică inspi- rul adânc.

Simptomele astmatice au următoarele caractere: *variabilitate* în timp (apar sau se declanşează în prezenţa unui factor declanşator sau aparent spontan şi se ameliorează sau dispar spontan sau sub tratament); *apariţia* mai frecventă noaptea şi dimineaţa devreme (dar şi ziua); *prezenţa unui factor declanşator*[1, 3, 13].

Sunt descrise anumite forme particulare de astm bronşic: Astmul tusiv care se manifestă aproape exclusiv prin tuse neproductivă (sau slab productivă), chinuitoare, pre-dominant nocturnă; *Astmul indus de efort* - bronhospasmul apare frecvent la efort şi poate fi prevenit prin medicaţie inhalatorie bronhodilatatoare anterior efortului; *Astmul indus de aspirină*: debut cu simptome nazale şi evoluţie ulterioară spre apariţia poli- pozei nazale (triada Widal); *Astmul profesional* caracterizat prin ameliorarea simpto- melor în zilele nelucrătoare şi agravarea lor în mediul profesional. *Astmul în sarcină* se poate ameliora la o treime din cazuri (formele uşoare), iar la o treime se poate agrava[1-3, 14].

Examenul fizic pune în evidenţă semnele de obstrucţie bronşică (expir prelungit, raluri sibilante şi uneori ronflante difuze) şi hiperinflaţie (torace cu diametre anteroposterior şi lateral mărite şi respectiv diminuarea murmurului vezicular în obstrucţiile severe). Frecvenţa respiratorie este normală, uşor scăzută sau uşor crescută. Examenul fizic normal nu exclude astmul (bolnavul se află în afara perioadelor de obstrucţie sau obstrucţia este foarte uşoară).



2. Testarea spirometrică a funcţiei pulmonare - confirmă diagnosticul de astm bronşic

Modificarea funcţională caracteristică astmului este *sindromul obstructiv reversibil.*

Sindromul obstructiv este definit prin VEMS scăzut şi indice Tiffeneau (raport VEMS/CVF) scăzut, sub 70%. CVF poate fi normală sau scăzută (din cauza hiperin- flaţiei pulmonare cu creşterea volumului rezidual), dar VEMS/CVF rămâne întotdeauna <70%. Prezenţa sindromului obstructiv reversibil în contextul suspiciunii clinice de astm este suficient pentru diagnosticul de astm (figura 3.2). *Reversibilitatea obstrucţiei* poate fi demonstrată prin creşterea VEMS cu peste 12% (şi minim 200 ml) după administrarea inhalatorie a unui bronhodilatator cu durată scurtă de acţiune (400 mg salbutamol inhalator) - (Figura 3.2).[2, 8, 9, 13, 14]

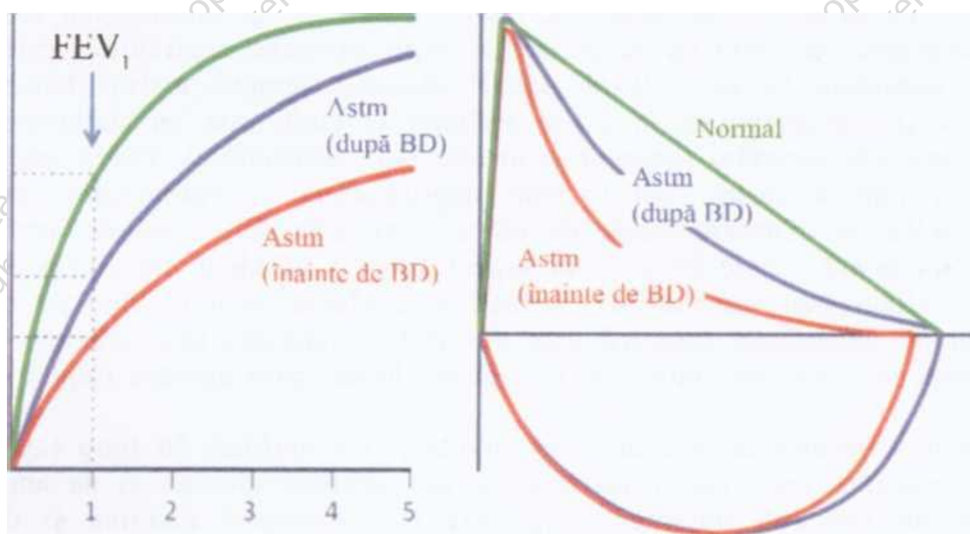


Figura 3.2. Spirometria în astm.

Hiperreactivitatea bronşică (HRB) la o varietate de stimuli poate fi evidenţiată prin determinarea concentraţiei/dozei de agent bronhoconstrictor care determină o scădere a VEMS cu 20% (PC_{20} sau PD_{20}). Hiperreactivitatea bronşică nu este specifică astmului (prezentă şi în BPOC, după infecţii virale la atopicii nonastmatici)[11, 13, 15, 16].

Variabilitatea PEF. PEF (peak expiratory flow) este debitul expirator instantaneu de vârf ce poate fi măsurat spirometric (pe curba flux - volum) sau cu ajutorul unui dispozitiv mecanic numit peakflowmetru. Se consideră că variabilitatea PEF este indicatorul fiabil al variabilităţii obstrucţiei, caracteristică astmului. Variabilitatea zilnică a PEF se calculează după formula: $DPEF= (PEF_{max}-PEF_{min})/PEF_{max}+PEF_{min})/2$. O variabilitate zilnică de peste 20% este considerată diagnostică pentru astm în contextul unei suspiciuni clinice de astm.

Clasificarea este înainte de începerea tratamentului de fond, iar o singură caracteristică este suficientă pentru încadrarea într-o treaptă superioară de severitate (tabelul 3.1).



Tabelul 3.1. Clasificarea astmului în funcţie de severitate [2, 4, 17]

Astm	**Simptome**	**Simptome nocturne**	**Funcţie pulmonară**	**Consumul de beta2 agonist**
Treapta 1 Intermitent	Simptome <2 ori/săpt Asimptomatic cu PEF normal între exacerbări Exacerbări scurte (ore-zile)	<2 ori/lună	VEMS sau PEF >80% din prezis Variabilitatea PEF <20%	Mai rar de 3-4 ori/săpt
Treapta 2 Persistent uşor	Simptome mai des de 2 ori/săpt, dar nu zilnice Exacerbările pot afecta activitatea	>2 ori/lună	VEMS sau PEF >80% din prezis Variabilitatea PEF 20-30%	Mai multe ori/săpt
Treapta 3 Persistent moderat	Simptome zilnice Exacerbările afectează activitatea Exacerbările mai des de 2 zile pot dura zile	0 dată/săptămână	VEMS sau PEF 60-80% prezis Variabilitatea PEF >30%	Zilnic
Treapta 4 Persistent sever	Simptome continue Activitate fizică limitată Exacerbări frecvente	Frecvente	VEMS sau PEF <60% din prezis Variabilitatea PEF >30%	De mai multe ori/zi

Tabelul 3.2. Clasificarea astmului în funcţie de severitate (după adminstrarea tratamentului de fond)[2, 4, 17]

	Controlat	**Parţial controlat**	**Necontrolat**
Simptome diurne	<2 ocazii/săptămână	2 ocazii/săptămână	Trei sau mai multe caracteristici de astm parţial controlat prezente în orice săptămână
Limitarea activităţii	Absenta	Prezenta	
Simptome nocturne	Absente	Prezente	
Consum de β2 agonist la nevoie	<2 ocazii/saptamana	2 ocazii/săptămână	
Funcţia pulmonară (PEF sau VEMS)	Normală	<80% din valoarea cea mai bună (sau prezisă)	
Exacerbări	Absente	> una în ultimul an*	Una în fiecare săptămână**

*o exacerbare sau mai multe în ultimul an includ automat pacientul în categoria parţial controlat, indiferent de alte caracteristici şi obligă la reconsiderarea tratamentului **o săptămână cu exacerbare este prin definiţie o săptămână necontrolată

Aceasta este clasificarea folosită la evaluările ce urmează iniţierii terapiei de fond, după stabilirea diagnosticului de astm bronşic (tabelul 3.2).

3. Diagnosticul diferenţial al astmului

Wheezingul la copiii mici are cauze multiple, apare frecvent în contextul unei infecţii respiratorii. Conduita corectă este tratarea tuturor episoadelor de wheezing, eventual tratament cronic preventiv cu amânarea diagnosticului de astm după vârsta de 5 ani[13, 14, 15].



Disfuncţia de coardă vocală apare în special la adulţii tineri putând mima perfect astmul. Diagnosticul poate fi obiectivat prin vizualizarea corzilor vocale.

BPOC-ul este principalul diagnostic diferenţial la adult, mai dificil la fumători. Argumente pentru BPOC sunt: vârstă >40 ani, expunerea la noxe profesionale, istoric îndelungat de bronşită cronică şi exacerbări frecvente în context sugestiv de infecţii respiratorii. Funcţional respirator este definit prin sindrom obstructiv ireversibil sau parţial reversibil cu hiperinflaţie şi diminuarea semnificativă a transferului gazos prin membrana alveolocapilară (componenta emfizematoasă)[5, 6].

Alte boli care intră în diagnosticul diferenţial al astmului sunt: rinita alergică şi sinuzita, obstrucţie de căi aeriene mari prin corpi străini sau stenoze (adenopatii, tumori), bronşiolită constrictivă, refluxul gastroesofagian, alveolita alergică extrinsecă, insuficienţa cardiacă stângă, tuse medicamentoasă (la IECA)[16].

Principii de tratament

Medicaţia folosită în astmul bronşic poate fi împărţită în două categorii:

1. medicaţia cu acţiune rapidă sau “*medicaţia de salvare*” (β2-agoniştii cu durată scurtă de acţiune şi anticolinergice);
2. medicaţia cu acţiune de durată “*medicaţia de control pe termen lung*” (β2- agoniştii cu durată lungă de acţiune, metilxantinele, glucocorticoizii, inhibitorii de leu- cotriene, agenţii stabilizatori ai mastocitelor).

Stimulanţii adrenergici

β2-agoniştii de scurtă durată (BADSA) - acţiunea se instalează rapid (5-15 min) şi sunt folosiţi în criza de bronhospasm. Efectul bronhodilatator durează 4-6 ore şi prezintă efecte secundare minime la supradozaj asupra frecvenţei cardiace şi a presiunii arteriale. Se apreciază că 2 pufuri de 3-4 ori/zi de BADSA ar fi o doză suficientă pentru controlul bronhospasmului.

β2-agoniştii de lungă durată (BADLA) - acţiunea se instalează lent (15-30 min) şi de aceea nu se utilizează în criza de bronhospasm. Efectul bronhodilatator durează >12 ore şi doza zilnică este de 50-100 μg. Prezentând o mare selectivitate pentru receptorii β2 au efecte secundare foarte reduse. Sunt indicaţi în special la pacienţii care necesită administrare zilnică de BADSA, în astmul cu manifestări nocturne şi în cel indus de efort[2, 17].

Anticolinergicele

Au un efect bronhodilatator mai slab şi mai tardiv. Sunt indicate la pacienţii cu afecţiuni cardiace coexistente la care β2-mimeticele şi metilxantinele pot fi contraindicate, în formele cu hipersecreţie bronşică sau cu manifestări nocturne. Asocierea cu β2- mimeticele are efect aditiv. Efectele lor secundare nedorite sunt: gust „metalic”, retenţie urinară, constipaţie, uscarea secreţiilor bronşice, acutizarea glaucomului.

Bromura de ipratropium este un anticolinergic cu durată scurtă de acţiune al cărei efect se instalează în 30-60 de min şi durează 6-8 ore.

Tiotropiumul este un anticolinergic de lungă durată, al cărui efect durează 24 ore.

Metilxantinele

Sunt inhibitori nespecifici ai tuturor subtipurilor de fosfodiesterază cu creşterea AMPc. Dozele terapeutice stimulează ventilaţia, potenţează contractilitatea diafragmului, cresc debitul cardiac, cresc funcţia musculaturii inspiratorii.



De curând s-a descoperit şi faptul că teofilinele activează enzima nucleară his- ton-deacetilaza-2 care are un rol cheie în comutarea sensului de activare al genelor inflamatorii. Utilizarea lor este controversată datorită efectelor secundare: cefalee, insomnie, nervozitate, greaţă, vărsături şi anorexie. Dozele terapeutice eficace (10-20 µg/ml) sunt apropiate de dozele toxice (30 µg/ml), iar preparatele moderne cu eliberare lentă au eliminat această deficienţă, oferind niveluri plasmatice mai stabile.

Glucocorticoizii (CS)

Reprezintă medicaţia anti-inflamatorie care reduce numărul celulelor inflamatorii precum şi activarea lor la nivelul căilor aeriene, urmate de reducerea hiperreflectivităţii bronşice. Reprezintă medicaţia de elecţie a astmului, atât în perioadele de acutizare, cât şi în perioada de acalmie. Corticosteroizii inhalatori (CSI) sunt indicaţi la pacienţii cu simptome persistente contribuind la controlul inflamaţiei cu prevenirea apariţiei simp- tomelor pe termen lung; reduc necesarul de CS orali, scad numărul de exacerbări şi previn spitalizările ameliorând astfel prognosticul bolii şi calitatea vieţii. Cele mai importante efecte secundare sunt cele locale: candidoza oro-faringiană (care poate fi prevenită prin folosirea unui spacer şi/sau gargară cu apă simplă sau bicarbonatată după fiecare inhalare) şi disfonia.

Efectele secundare sistemice (supresia corticosuprarenalei, cataracta, încetinirea creşterii la copii, interferenţa cu metabolismul osos şi purpura) apar numai la doze mari (peste 1500 µg/zi) folosite pe perioade lungi (în general peste 6 luni).

Schema de administrare a CS inhalatori se adaptează în funcţie de gradul de severitate al bolii şi de răspunsul terapeutic. Actual se utilizează cu succes CSI asociaţi cu bronhodilatatoare de lungă durată cu care acţionează sinergie şi îşi potenţează reciproc acţiunea farmacologică (ex. budesonid + formoterol sau fluticazonă + salmeterol).

Situaţiile care le limitează utilizarea: tulburări psihice, gastrita hemoragică, ulcerul gastric/duodenal, cataracta, obezitatea, miopatia cortizonică, osteoporoza şi fracturile (în special la femei post-menopauză), hipertensiunea arterială, întârzierea creşterii la copii[17].

Inhibitorii de leukotriene

Blochează efectul bronhoconstrictor şi proinflamator al leukotrienelor în căile aeriene prin două mecanisme: a) inhibarea sintezei tuturor leukotrienelor prin inhibarea 5-lipooxigenazei; b) blocarea acţiunii leukotrienelor la nivelul receptorilor situaţi pe mucoasa bronşică (montelukast). Sunt utili în astmul la efort şi în diminuarea sim- ptomelor nocturne, dar au o acţiune limitată împotriva alergenilor.

Anti-IgE

Omalizumabul este un blocant de anticorpi care inhibă reacţiile mediate IgE, reducând numărul de exacerbări la pacienţii cu astm sever şi ameliorând controlul astmului. Omalizumabul se administrează în injecţii subcutanate la fiecare 2-4 săptămâni şi pare să nu aibă efecte secundare semnificative.

Clasificarea astmului:

Ghidul GINA 2015 consideră că severitatea astmului bronşic poate fi evaluată retrospectiv prin nivelul de tratament necesar pentru controlul simptomelor şi exacerbărilor (tabelul 3.3)[2].

Astmul uşor - bine cotrolat de treapta terapeutică 1 şi 2 (nevoie de BADSA sau doze mici de CSI)



Astmul moderat - bine controlat de treapta terapeutică 3 (doze mici de CSI) *Astmul sever* - controlat de treapta terapeutică 4/5 (doze mari de CSI) sau rămâne necontrolat.

Tabelul 3.3. Trepte terapeutice în astm

	Medicaţie de salvare	**Medicaţie de control de primă intenţie**	**Medicaţie de control alternativă**
Treapta 1	De preferat BADSA Medicaţie alternativă: anticolinergicele inh., BADSA orale, teofilinele cu durată scurtă de acţiune	Nu e necesară	
Treaptaa 2-a		CS inh. doză mică	Inhibitorii de leukotriene Cromonele
Treapta a 3-a		CS inh. doză mică + BADLA	CS inh. doză mică + anti-leukotriene CS inh. doză mică + teofiline retard
Treapta a 4-a		CS inh. doză medie + BADLA	CS inh. doză medie + BADLA + anti-leukotriene CS inh. doză medie + BADLA + Teofiline retard
Treapta a 5-a		CS orali	Anti-IgE (omalizumab)

GINA 2015 (Global Initiative for Asthma)

Începerea tratamentului de control se va face în treapta a 2-a pentru majoritatea pacienţilor şi în treapta a 3-a numai pentru acei pacienţi care prezintă manifestări similare astmului necontrolat (tabelul 3.3.)[2, 17].

Ajustarea terapiei se va face în funcţie de nivelul de control atins:

1) *controlat* - se va rămâne pe aceeaşi treaptă sau se coboară;
2) *parţial controlat* - se va lua în considerare urcarea unei trepte terapeutice;
3) *necontrolat* - se va urca o treaptă terapeutică;
4) *exacerbare* - se tratează ca exacerbare. Scopul final al acestei stadializări este acela de a adapta în permanenţă tratamentul la nevoile pacientului[2, 17].

Dozele echivalente ale corticosteroizilor inhalatori se găsesc în tabelul 3.4.

Tabelul 3.4. Doze echivalente CSI

Corticoid inhalator	**Doza totală zilnică (meg)**		
	Joasă	**Medie**	**înaltă**
Beclometasone dipropionate (CFC)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone propionate (DPI or HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoate	110-220	>220-440	>440
Triamcinolone acetonide	400-1000	>1000-2000	>2000

GINA 2015 (Global Initiative for Asthma)

Bibliografie

1. Miron A. Bogdan şi col., Pneumologie, capitolul 21, Editura Universitară "Carol Davila", Bucureşti, 2008.



2. GINA 2015 (Global Initiative for Asthma) ghid disponibil la: http://www.ginasthma.org/guidelines- gina-report-global-strategy-for-asthma.html.
3. John Murray, Jay Nadei and col., Texbook of Respiratory Medicine, 5th Edition, Capitolul 38.
4. Ghid de managment al astmului GINA 2010, disponibil la www.srp.ro/download-166.htm.
5. Managmentul astmului. îndrumător pentru implementarea "Ghidului de Management al Astmului în Cabinetul Medicului de Familie", Editura Medicală, Bucureşti 2009.
6. Chronic respiratory diseases, http://www.who.int/respiratory/asthma/en/.
7. European Respiratory Society & European Lung Foundation. European Lung White Book 2003, http://www.ersnet.org/publications/white-books.html.
8. Ghid de management al bolilor pulmonare cronice, diponibil electronic la http://www.ms.ro/documente/Ghid%206_8292_5999.pdf.
9. Harrison, Principiile medicinei interne ediţia XVIII.
10. *Ghidul pentru Diagnosticul şi Managementul Astmului 2007, U.S National Heart, Lung and Blood Institute.*
11. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005, American Thoracic Society, disponibil la http://www.thoracic.org/statements/resources/pfet/PFT2.pdf.
12. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP et al. Risk factors for airway remodeling în asthma manifested by a low postbronchodilator FEVl/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. Am. J Respir Crit Care Med. 2002.
13. Floare Mimi Nitu, Examenul clinic şi paraclinic al bolnavului respirator, Editura Medicală Universitară, Craiova 2015.
14. Burke H, Leonardi Bee J, Hashim A et al, Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and metaanalysis, Pediatrics 2012.
15. Anderson SD, Indirect challenge tests: Airway hiperresponsiveness în asthma: its measurement and clinical significance, Chest 2010.
16. Book des ECN 2011.
17. Nicolaescu Olimpia, EMCB (Educaţie medicală continuă)-modulul de Pneumologie, 2014.



4. CANCERELE BRONHOPULMONARE

Andrei Cernomaz, Carmen Grigoriu, Mădălina Berlea, Bogdan Grigoriu

Cancerele bronho-pulmonare sunt tumori maligne intratoracice cu punct de plecarla nivelul epiteliului bronşic, cu depistare tardivă în peste 2/3 din cazuri din cauza unei evoluţii iniţiale pauci- sau asimptomatice.

La nivel pulmonar se pot întâlni cancere bronho-pulmonare (primitive) precum şi localizări secundare ale altor cancere, uneori fără ca originea iniţială a cancerului să fie cunoscută sau chiar să nu poată fi pusă în evidenţă în ciuda investigaţiilor diagnostice.

În Europa, cancerele bronho-pulmonare (CBP) ocupă unul dintre primele trei locuri ca incidenţă împreună cu cancerele de sân şi colo-rectale, reprezentând 417 mii cazuri noi/an şi 12,2% din totalitatea cancerelor, dar sunt prima cauză de deces prin cancer (368 mii cazuri/an şi 19,8% din decese)[1, 2]. Raportul bărbaţi/femei este mai mare de 2. Însă în ţările în care fumatul la femei are o prevalenţă mai înaltă (de exemplu SUA), numărul de cancere bronho-pulmonare la femei îl depăşeşte chiar pe cel al cancerelor de sân, iar raportul bărbaţi/femei este aproape unitar. Numărul de cazuri este în creştere în ţările industrializate (datorită creşterii incidenţei la femei) din cauza extinderii obiceiului de a fuma, fiind practic singura localizare neoplazică a cărei incidenţă continuă să crească. Incidenţa anuală a cancerului bronho-pulmonar corectată în funcţie de vârstă, în Uniunea Europeană, este de 30,2/100000 locuitori, iar mortalitatea de 25,2/100.000 locuitori/an (289.406 cazuri noi şi 254.031 decese în 2008). În Romania, cancerul bronho-pulmonar este neoplazia cea mai frecvent diagnosticată cu peste 10 mii cazuri pe an, 14,8% din totalul cancerelor, o incidenţă de 30/100.000 locuitori, decesele reprezentând 20,4% din mortalitatea prin cancer. Mai mult de jumătate din cazuri sunt diagnosticate în stadii avansate sau metastatice ale bolii astfel încât, pe plan mondial, supravieţuirea la 5 ani, incluzând toate stadiile de boală, este de aproximativ 15%, mediana supravieţuirii fiind de aproximativ 12 luni sub chimioterapie[1, 2].

I. Factori de risc

1. Fumatul

Fumatul reprezintă principalul factor de risc pentru apariţia cancerului bronho-pulmonar, numărul de cancere bronho-pulmonare (CBP) urmând îndeaproape, cu o întârziere de aproximativ 20 de ani, curba numărului de fumători. Toate subtipurile de cancer bronhopulmonar sunt asociate fumatului şi toate tipurile de consum ale tutunului determină creşterea riscului de cancer bronho-pulmonar deşi ţigaretele sunt cel mai puternic incriminate datorită faptului că reprezintă modalitatea predominantă de consum. Compoziţia fumului de ţigară este complexă, multe componente fiind încă insuficient caracterizate ca structură sau capacitate oncogenică. Dintre aceştia cei mai importanţi par a fi hidrocarburile aromatice policiclice, N nitros-aminele (în special Nicotine-nitro-



samin-ketona - NNK şi *N'-nitrosonornicotina* - NNN), benzenul şi aldehidele. Aceşti compuşi îşi exercită efectele cancerigene atât la nivel pulmonar, cât şi la nivelul cavităţii bucale, laringelui, esofagului, ficatului, vezicii urinare, pancreasului şi colului uterin determinând creşterea incidenţei cancerelor cu aceste localizări la fumători. Deşi mai redus, riscul cancerigen este semnificativ şi pentru fumătorii pasivi[3]. Oprirea fumatului este utilă indiferent de momentul acesteia, riscul de a dezvolta un CBP scăzând odată cu creşterea duratei de sevraj; în cazul pacienţilor ce au dezvoltat CBP răspunsul la tratament este ameliorat şi riscul complicaţiilor scade în condiţiile renunţării la fumat.[4]

2. Expunerea la factori din mediu/profesionali

Un număr ridicat de compuşi din mediu, unii legaţi de expunerea profesională au fost asociaţi cu riscul de a dezvolta un cancer bronho-pulmonar. Expunerea la azbest, particule de fum diesel, arsenic, nichel, cobalt, crom hexavalent, cadmiu şi radon sunt cei mai importanţi[5]. Efectul azbestului este unul major atât asupra riscului de a dezvolta un mezoteliom pleural, dar şi pentru cancerele bronho-pulmonare şi se potenţează cu cel al fumului de ţigară. Identificarea expunerii la noxe profesionale potenţial sau dovedit nocive impune o declarare obligatorie (ca de exemplu în cazul azbestului) sau minim o consultaţie de medicina muncii pentru a putea stabili gradul lor de implicare şi obţinerea unor eventuale compensaţii pentru pacienţi. De aceea realizarea unui *curriculum laboris* precis este importantă pentru toţi pacienţii cu cancere bronho-pulmonare.

3. Alimentaţia

O serie de studii epidemiologice au lansat ipoteza conform căreia consumul scăzut al unor anumite tipuri de alimente (în principal legume, fructe) sau aportul insuficient al anumitor vitamine cu efect antioxidant ar putea fi asociate unui risc crescut de cancer[6]. Studiile intervenţionale nu au permis însă demonstrarea unui efect de reducere al riscului în cazul suplimentării dietei, în unele cazuri aportul exogen de vitamine crescând chiar riscul, acest element fiind probabil rezultatul unui diagnostic mai bun şi nefiind legat de aportul de vitamine în sine[7, 8]. Nu există în prezent indicaţii de modificare a dietei pentru profilaxia primară sau secundară a cancerului bronho-pulmonar în afara asigurării unei alimentaţii echilibrate şi suficiente caloric.

4. Factorii genetici

Nu există astăzi o imagine clară privind anomaliile genetice germinale care sunt strâns asociate cu riscul de cancer bronho-pulmonar deşi faptul că doar o parte din pacienţii care fumează dezvoltă un cancer bronho-pulmonar sugerează puternic acest lucru[9]. Pacienţii fumători care au şi un sindrom Li-Fraumeni (o mutaţie germinală a genei p53) au un risc de 3 ori mai ridicat de a dezvolta un cancer pulmonar decât restul fumătorilor. Polimorfisme ale unor gene implicate în metabolizarea produşilor cancerigeni au fost asociate cu un risc ridicat de a dezvolta un CBP[10]. Acelaşi lucru pare a fi valabil pentru genele care reglează ciclul celular sau procesele de reparare ale ADN-ului[11, 12]. Nu există însă astăzi nici o indicaţie de a realiza o analiză genetică germinală sistematică pentru pacienţii cu cancere pulmonare. În schimb, tumorile pulmonare (în special adenocarcinoamele) pot avea anomalii genetice somatice (mutaţii, inserţii/deleţii, translocaţii) care sunt implicate în dezvoltarea celulelor tumorale şi care trebuie căutate sistematic deoarece o parte dintre acestea pot beneficia de un tratament specific. Incidenţa acestor anomalii este mai mare la nefumători[13, 14].



II. Anatomopatologie

1. Clasificare histologică

Clasificarea OMS actuală a fost revizuită ultima dată în 2004 şi se bazează exclusiv pe aspectul morfologic din piese chirurgicale (tabelul 4.1)[15]. O reclasificare a adenocarcinoamelor a fost realizată de IASLC/ERS în 2011 şi cuprinde indicaţii utile precizării diagnosticului utilizând biopsii endo-bronşice/citologia (tabelul 4.2)[16]. Principalele modificări aduse sunt:

- Definirea unor leziuni pre-invazive:
  - o hiperplazia adenomatoasă atipică
  - o adenocarcinom *in situ* (<3 cm)
- Introducerea noţiunii de adenocarcinom minim invaziv (tumori <3 cm, cu creştere predominant lepidică şi cu invazie limitată <5 mm)
- Renunţarea la entitatea de carcinom bronhiolo-alveolar;
- În cazul carcinoamelor nediferenţiate se subliniază importanţa orientării către adenocarcinom sau carcinom scuamos pe baza imuno-histochimiei;
- Precizarea algoritmului de interpretare pentru probele de mici dimensiuni (biopsii bronşice, citologii);

Elementele mai noi de biologie moleculară nu au fost încă introduse în clasificările oficiale actuale.

Dintre neoplaziile pulmonare, marea mjoritate sunt reprezentate de tumorile maligne de tip epitelial din care 95% sunt reprezentate de 5 forme histologice majore: 1. Carcinoame scuamoase (epidermoide), 2. Adenocarcinoame, 3. Carcinoame adenoscua- moase, 4. Carcinoame cu celule mari, 5. Carcinoame cu celule mici.

Primele patru tipuri sunt regrupate sub denumirea de carcinoame non microcelu- lare (non small cell lung cancer - NSCLC, reprezentând 80-85% din cazuri) deoarece în mod istoric au avut o abordare terapeutică similară, în opoziţie cu carcinoamele cu celule mici (small cell lung cancer - SCLC) care au un tratament şi o evoluţie diferite. În cadrul primei categorii se identifică grupul cancerelor non microcelulare non scuamoase (categoriile 2-4) deoarece beneficiază de opţiuni terapeutice specifice. Restul de 5% din tumorile bronho-pulmonare sunt reprezentate de tumori maligne rare de origine epitelială (carcinoame sarcomatoide, tumori carcinoide, tumori similare glandelor salivare), de tumori mezenchimale şi ale seriei limfoide precum şi alte tumori diverse.

2. Particularităţi clinice

Carcinoamele scuamoase reprezintă aproximativ 20-25% din cazuri, dar odată cu diminuarea incidenţei fumatului numărul lor este în descreştere lentă. Au o localizare predominant centrală şi pot fi detectate prin endoscopie şi uneori prin examenul citologic al secreţiilor endobronşice.

Adenocarcinomul are o incidenţă de aproximativ 40% (forma cea mai frecventă la nefumători, în special la femei); are o localizare de obicei periferică ca formaţiune unică sau pseudo-pneumonică; este uneori dificil de diferenţiat de metastazele pulmonare ale altor adenocarcinoame şi are o diseminare extra-toracică rapidă (os, ficat, creier, suprarenale).

Carcinomul cu celule mari (nediferenţiat) are o incidenţă de aproximativ 15%, o localizare centrală sau periferică.



Carcinomul cu celule mici are o incidenţă de aproximativ 15%, o localizare de obicei centrală/hilară (95% din cazuri). Se asociază frecvent cu sindroame paraneoplazice. Are o evoluţie rapidă (creştere accelerată a dimensiunilor tumorii, cu deteriorarea stării generale), o diseminare precoce hematogenă (creier, oase, ficat).

3. Caracterizarea moleculară

În aproximativ 10% din cazuri (mai frecvent la nefumători), cancerele non-microcelulare non scuamoase prezintă anomalii genetice somatice ce rezultă în producţia unor proteine alterate implicate în procesele de creştere tumorală şi pentru care există soluţii terapeutice specifice. Frecvenţa este mult mai mică la tumorile scuamoase (<2%), dar merită eventual a fi căutate la pacienţii nefumători. Domeniul evoluează rapid, noi mutaţii şi noi opţiuni terapeutice fiind descrise continuu. În momentul de faţă anomaliile genetice care pot beneficia de un tratament specific sunt mutaţiile activatoare ale EGFR (în principal deleţiile exonului 19 şi mutaţia L848R a exonului 21)[17]. precum şi translocaţiile EML4-ALK, ROS1 şi RET[18]. Decizia de a realiza testarea moleculară este luată fie de către anatomopatolog în momentul diagnosticului histologic, fie de către clinician.

Tabelul 4.1. *Clasificarea OMS 2004 a tumorilor pulmonare*

1. Tumori epiteliale maligne
   - *Carcinom scuamos (subtipuri: papilar, cu celule clare, cu celule mici, bazaloid)*
   - *Carcinom cu celule mici*
   - *Adenocarcinoame: acinar, papilar, mixt, carcinom bronhiolo-alveolar, adenocarcinom solid cu producţie de mucus (subtipuri: adenocarcinom fetal, carcinom mucinos sau coloid, chistadenocarcinom, carcinom cu inele în pecete şi adenocarcinom cu celule clare (reclasificate în 2011 de IASLC/ERS conform tabelului 2)*
   - *Carcinom cu celule mari (subtipuri: carcinom neuroendocrin cu celule mari, carcinom bazaloid, carcinom Lymphoepithelioma-like, carcinom cu celule clare, carcinom cu celule mari cu fenotip rabdoid) Carcinom adenoscuamos*
   - *Carcinom sarcomatoid (subtipuri: carcinom pleomorf, carcinom cu celule fusiforme, carcinom cu celule gigante, carcinosarcom, blastom pulmonar)*
   - *Tumori carcinoide (tipice şi atipice)*
   - *Tumori similare glandelor salivare (carcinom mucoepidermoid, carcinom adenoid chistic, carcinom epitelial-mioepitelial)*
   - *Leziuni preinvazive: carcinom scuamos in situ, hiperplazie adenomatoasă atipică, hiperplazie idio- patică difuză de celule neuroendocrine.*
2. Tumori mezenchimale
   - *Hemangioendoteliom epitelioid*
   - *Angiosarcom*
   - *Blastom pleuropulmonar*
   - *Condrom*
   - *Tumora congenitală miofibroblastică peribronşică*
   - *Limfangiomatoză difuză pulmonară*
   - *Tumora inflamatorie miofibroblastică*
   - *Sarcom sinovial (monofazic sau bifazic)*
   - *Sarcomul de arteră pulmonară*
   - *Sarcomul de venă pulmonară*
3. Tumori epiteliale benigne
   - *Papiloame (papilom scuamos exofitic şi inversat, papilom glandular, papilom mixt scuamos şi glandular)*
   - *Adenoame (adenom alveolar, adenom papilar, adenoame de tip glandă salivară, chistadenomul mucinos)*



Tabelul 4.1. (continuare) *Clasificarea OMS 2004 a tumorilor pulmonare*

4. Tumori limfoproliferative
- *Limfom marginal cu celule B de tip MALT*
- *Limfom difuz cu celule mari de tip B*
- *Granulomatoza limfomatoidă*
- *Histiocitoza langerhansiană*

5. *Tumori diverse*
- *Hamartom*
- *Hemangiom sclerozant*
- *Tumori cu celule clare*
- *Tumori cu celule germinale (teratom matur, imatur şi alte tumori cu celule germinale)*
- *Timom intrapulmonar*
- *Melanom*

6. Tumori metastatice

Tabelul 4.2. Clasificarea adenocarcinoamelor (IASLC/ERS) în specimenele rezecate chirurgical

Leziuni preinvazive
- Hiperplazie adenomatoasă atipică
- Adenocarcinom *in situ* (<3 cm definit anterior ca şi carcinom bronhioloalveolar - BAC) - poate fi de tip nonmucinous, mucinos sau mixt
- Adenocarcinom minim invaziv (tumoră <3 cm, cu creştere predominant lepidică, cu invazia <5 mm) - poate fi de tip nonmucinous, mucinos sau mixt
- Adenocarcinom invaziv poate fi predominant lepidic (anterior BAC nonmucinous, cu >5 mm invazie), acinar, papilar, micropapilar sau solid Alte variante de adenocarcinom invaziv
- Adenocarcinomul mucinos invaziv (anterior BAC mucinos), coloid, fetal (grad înalt sau scăzut) sau enteric

III. Diagnosticul cancerului bronho-pulmonar

1. *Prezumţia clinică*

Marea majoritate a pacienţilor cu CBP se prezintă cu simptome în stadiile local-avansate sau metastatice de boală când ratele de vindecare rămân foarte scăzute. O minoritate de pacienţi se prezintă cu o leziune pulmonară asimptomatică. De aceea este necesar să existe un prag mic de suspiciune clinică şi pacienţii să fie adresaţi pentru evaluare cât mai rapid[19, 20]. Este recomandat ca din momentul primei consultaţii până la instaurarea tratamentului, procesul diagnostic să fie de cel mult o lună.

Semnele clinice şi simptomele CBP pot fi împărţite în 4 categorii, în funcţie de origine:
- *Legate de creşterea tumorală locală;*
- *Legate de extensia regională;*
- *Legate de diseminarea metastatică;*
- *Sindroamele paraneoplazice.*

Pacienţii ce au unul sau mai mulţi factori de risc (bărbaţi, vârsta >40 de ani, fumători sau foşti fumători) trebuie să beneficieze de o evaluare aprofundată dacă prezintă unul sau mai multe elemente clinice cum ar fi:

Semne/simptome locale:
- apariţia unei tuse persistente adesea rezistentă la tratament sau schimbarea caracterului tusei şi/sau schimbarea cantităţii sau/şi calităţii expectoraţiei;



• apariţia/agravarea dispneei, stridor sau weezing, eventual localizat;
• infecţii respiratorii repetate în acelaşi teritoriu, atelectazii, imagini cavitare cu perete gros;
• o hemoptizie;

Extindere loco-regională:

• dureri toracice (invazia pleurei parietale) sau scapulare/membru superior - plexalgie brahială (umăr, braţ, omoplat în localizările apicale - sindromul Pancoast-Tobias) eventual cu sindromul Claude Bernard-Horner (mioză, enoftalmie, ptoza pleoapei superioare) în cazul invaziei simpaticului cervical;
• disfagie (compresie esofagiană) sau disfonie;
• sindrom cav superior cu cianoză şi edem "în pelerină" prin compresia/invazia VCS;
• aritmii, pericardită prin extensie pericardică sau invazie la nivel auricular;
• pleurezie (în special hemoragică).

Extinderea metastatică

• hepatică (hepatomegalie nodulară, uneori dureroasă, icter colestatic);
• osoasă: dureri localizate mai ales la nivelul vertebrelor, coastelor şi bazinului; de obicei leziunile sunt osteolitice, uneori cu compresie medulară sau fracturi patologice;
• cerebrale (semne de iritaţie corticală cu convulsii, hipertensiune intracraniană sau semne de focalizare);
• cutanată (noduli subcutanaţi).
• adenomegalii în arii palpabile (de ex. supraclavicular sau cervical),

Semne generale: astenie, scădere ponderală progresivă, episoade tromboembolice repetate în ciuda unui tratament corect, hipocratism digital. Bilanţul diagnostic minim include radiografia toracică şi consultul pneumologic. Este preferabil ca interpretarea radiografiei toracice să fie realizată prin comparaţie cu o examinare anterioară dacă aceasta există. Orice radiografie anormală trebuie să fie urmată de o computer-tomografie toracică şi abdominală superioară pentru precizarea imaginii şi a extensiei, constituind documentul de referinţă pentru evaluarea ulterioară a pacientului. Ea poate fi omisă doar în cazurile în care starea generală este extrem de alterată şi nu se prevede posibilitatea de a instaura un alt tratament în afara îngrijirilor paleative. O radiografie toracică în limitele normalului nu exclude un cancer pulmonar şi este necesară realizarea unui CT toracic în cazul persistenţei semnelor clinice. Chiar la pacienţii cu un CT normal, un cancer bronho-pulmonar cu localizare strict endobronşică nu poate fi exclus şi în caz de suspiciune ridicată (de exemplu prezenţa unei hemoptizii) este indicată realizarea unei endoscopii bronşice. Contextul clinic este esenţial pentru alegerea modalităţilor de realizare a CT-lui şi elementele clinice trebuie transmise radiologului împreună cu toate examenele de imagistică anterioare pentru a putea obţine o interpretare corectă a acestui examen. Examenul computer tomografie trebuie să preceadă endoscopia bronşică şi ghidează prelevările bioptice.

Tabloul clinic poate include şi manifestări paraneoplazice. Prezenţa acestor sin- droame impune un bilanţ diagnostic pentru a exclude existenţa unei leziuni neoplazice. Sindroamele paraneoplazice cel mai frecvent întâlnite sunt:

- hipersecreţie de ACTH manifestat ca sindrom Cushing frust, hipersecreţie de ADH cu hiponatremie - mai frecvente la carcinoamele cu celule mici;



- hipercalcemie prin secreţie de proteine PTH-like, ce trebuie diferenţiată de hipercalcemia prin metastaze osoase;
- osteoartropatie hipertrofică pneumică Pierre Marie-Bamberger;
- tromboflebite migratorii;
- Acanthosis nigricans;
- sindroame neurologice: sindromul Lambert-Eaton, mai rar polinevrite, neuropatii periferice, encefalita limbică, degenerescenţa cerebeloasă şi retiniană.

2. *Bilanţul diagnostic şi de extensie*

O evaluare clinică completă precedă bilanţul de extensie şi impune notarea oricăror semne ce sugerează invazia/metastazarea la nivelul unui organ în vederea orientării examenelor complementare. Gradul alterării funcţionale se notează conform scării ECOG/OMS/ZUBROD de evaluare a stării generale (performanţă) - tabelul 4.3.

Tabelul 4.3. Scala ECOG/OMS/ZUBROD de evaluare a stării generale (performanţă)

Grad	Descriere
0	Activitate normală, capabil să îndeplinească toate sarcinile realizate înainte de a fi bolnav, fără limitări.
1	Limitarea activităţilor intense dar pacient care rămâne mobil şi capabil de a realiza activităţi uşoare sau sedentare (activităţi casnice uşoare, lucru la birou)
2	Ambulatoriu (mobil) şi capabil să se îngrijească singur, dar incapabil de a munci. Poate sta în picioare şi poate merge mai mult de jumătate din zi.
3	Capacitate limitată de a se îngriji, sta în pat sau pe scaun mai mult de jumătate din zi.
4	Complet dependent, incapabil de a se îngriji, sta în pat sau pe scaun practic întreaga zi.

Din punct de vedere biologic se solicită în mod uzual o hemoleucogramă, creatinină, uree, ionogramă sanguină, calcemie, bilanţ hepatic, o glicemie a jeun. Determinarea marcherilor tumorali nu este utilă pentru diagnostic, urmărirea evoluţiei sau evaluarea prognosticului şi nici în depistarea precoce (screening sau diagnostic) şi deci nu este indicată.

Pentru confirmarea diagnosticului este necesar să fie realizată o biopsie din leziunea primitivă sau dintr-un site metastatic ori de câte ori este posibil.

Examenul anatomopatologic este singurul care permite obţinerea diagnosticului de certitudine. Alegerea locului şi modalităţii de biopsie depinde de localizarea tumorală, extensia ei şi de alte considerente anatomice, disponibilitatea şi experienţa locală cu diversele tehnici de biopsie, precum de informaţiile ce pot fi aduse privind extensia bolii. Ea poate consta în:

- endoscopie bronşică - este obligatorie la toţi pacienţii; permite realizarea de biopsii endobronşice sau transbronşice (eventual ghidată prin echo-endoscopie);
- mediastinoscopie;
- biopsie percutană ghidată (prin CT sau echografie) a formaţiunii tumorale sau a unei metastaze. Este utilă în tumorile pulmonare periferice cu diametrul minim de 2 cm şi situate la mai puţin de 10 cm de planul cutanat;



- citologia lichidului pleural şi biopsia pleurală sub toracoscopie sau ghidată ecografic, în formele cu invazie pleurală. Este necesară confirmarea sistematică a caracterului neoplazic al epanşamentului pleural prin citologie pentru a nu recuza un caz potenţial operabil;
- biopsia osoasă/puncţia medulară pot fi recomandate în cancerele cu celule mici şi în formele rezecabile de NSCLC când există creşteri ale LDH şi fosfatazei alcaline, sau alterări ale hematopoiezei;
- puncţia biopsie hepatică poate fi utilă în cazurile cu metastaze hepatice fără altă posibilitate de biopsie;
- oracotomia exploratorie trebuie evitată pe cât posibil dacă nu se însoţeşte de o rezecţie satisfăcătoare oncologic, deoarece nu aduce beneficii bolnavului. Este în mare parte înlocuită astăzi de toracoscopiile exploratorii; este recomandată când diagnosticul nu poate fi afirmat prin alte mijloace sau este necesară realizarea unei biopsii pulmonare pentru un nodul pulmonar periferic sau pentru eliminarea caracterului malign a unei leziuni controlaterale.

Dacă obţinerea unui fragment bioptic se dovedeşte imposibilă, examenul citologie poate fi suficient pentru afirmarea diagnosticului.

Examinarea endoscopică bronşică trebuie realizată sistematic chiar în cazul unor leziuni periferice pentru a elimina posibilitatea existenţei unor leziuni endobronşice. La pacienţii potenţial operabili vor fi realizate biopsii endobronşice sistematice chiar în lipsa unor leziuni evidente pentru a elimina o invazie microscopică deasupra limitei de rezecţie previzibile. Contextul clinic şi radiologic este esenţial pentru interpretarea histologică şi trebuie transmis anatomopatologului odată cu cererea de examinare. Examenul anatomopatologic va lua în considerare necesitatea ulterioară de a realiza diverse examene de biologie moleculară şi va utiliza cu parcimonie prelevările histolo- gice/citologice disponibile. Pentru fixarea probelor bioptice se recomandă utilizarea formolului; sunt interzişi fixatorii pe bază de acid picric, iar durata fixării trebuie să fie cât mai scurtă, preferabil sub 24 ore.

Ulterior obţinerii diagnosticului histologic, în vederea alegerii opţiunii terapeutice se impune realizarea unui bilanţ de extensie ce cuprinde în mod uzual:

- O investigaţie imagistică a creierului (CT sau preferabil IRM cerebral în cazul pacienţilor trataţi curativ), indicată în cazul pacienţilor cu semne clinice neurologice sau sistematic la cei care ar putea beneficia de o terapie chirurgicală curativă. Este sistematică la cei cu cancer cu celule mici din cauza frecvenţei ridicate a metastazelor la acest nivel.
- O evaluare a funcţiei cardio-pulmonare: ECG, consult cardiologie, completate cu alte examene în funcţie de tabloul clinic şi antecedente; o evaluare funcţională respiratorie ce cuprinde minim o spirometrie şi un DLCO. Pot fi necesare suplimentar o pletismografie, o ergospirometrie şi uneori o scintigrafie pulmonară în cazul pacienţilor care ar putea beneficia de o terapie chirurgicală curativă şi care au o funcţie pulmonară alterată.
- Evaluarea precisă a extensiei ganglionare precum şi a extensiei metastatice trebuie realizată sistematic la pacienţii potenţial operabili (ca singur tratament sau în cadrul unui tratament multi-modal), precum şi la cei trataţi cu intenţie curativă şi cuprinde realizarea unui PET-CT; tehnica utilizează diferiţi trasori radioactivi:



^{18}F-deoxiglucoza (18-FDG) este cel mai frecvent utilizată şi permite evaluarea activităţii metabolice fiind utilă în special pentru evaluarea nodulilor pulmonari, precizarea extensiei în cazul ganglionilor mediastinali şi/sau a unor leziuni posibil metastatice (cu excepţia localizărilor cerebrale). Pentru a putea fi catalogate corect, leziunile investigate trebuie să aibă peste 8 mm diametru, sub această limită numărul de rezultate fals negative fiind ridicat; leziunile nodulare parţial solide (cu aspect de geam mat) indiferent de dimensiune sunt frecvent negative în ciuda caracterului lor neoplazic. Examenul nu confirmă caracterul neoplazic, ci doar faptul că există un hipermetabolism la nivelul leziunii investigate fiind imposibilă diferenţierea unui neoplasm de o leziune inflamatorie/infecţioasă/postradică. Utilizarea altor trasori permite obţinerea unor informaţii diferite: de ex. deoxy-18F-fluorothymidine (18F-FLT) permite evaluarea caracterului proliferativ al leziunilor, iar Fluorura de Sodiu marcată (18F-NaF) permite o caracterizare mai precisă a leziunilor osoase. PET CT poate fi necesar şi în cazul pacienţilor inoperabili, dar care pot fi eligibili pentru o radio-chimioterapie cu viză curativă pentru a elimina o metastază la distanţă şi a permite o mai bună delimitare a câmpului de iradiere.

- În lipsa PET-CT se realizează minim o scintigrafie osoasă (atenţie la leziunile degenerative care pot şi ele fi hiperfixante) asociată cu o ecografie abdominală superioară (pentru evaluarea metastazelor hepatice) cuplate eventual cu alte investigaţii.
- IRM are indicaţii la pacienţii suspectaţi de metastaze epidurale sau vertebrale ce comprimă măduva precum şi pentru precizarea limitelor de invazie în tumorile de apex (Pancoast). IRM de difuzie are utilitate în căutarea de leziuni metastatice. Rezoluţia spaţială este însă redusă, iar numărul de rezultate fals pozitive destul de ridicat.
- Leziunile decelate la bilanţul de extensie trebuie confirmate histologic dacă influenţează semnificativ atitudinea terapeutică (de ex. se contraindică o chirurgie cu scop curativ, evidenţierea unei metastaze unice rezecabile).
- Toate cazurile trebuie discutate într-o comisie multidisciplinară ce cuprinde pneumologi, oncologi, chirurgi, radioterapeuţi, radiologi şi anatomopatologi pentru alegerea tratamentului optim.

3. *Cazul nodulilor pulmonari unici*

În cadrul supravegherii pacienţilor cu risc ridicat (BPOC, marii fumători) sau al screeningului activ al cancerului bronhopulmonar prin computer tomografie la fumători/foşti fumători, pot fi identificate leziuni nodulare suspecte ce trebuie investigate sau supravegheate[21, 22].

Nodulii pulmonari pot fi împărţiţi în trei categorii:

- nodulii solizi în care întreaga structură are o densitate tisulară („solidă”) şi
- nodulii parţial solizi în care structura nodulului este formată dintr-o zonă de atenuare mai redusă („în sticlă mată”) eventual cu un centru solid
- nodulii non solizi la care întreaga structură are aspect de („geam mat”).

Ca şi regulă generală, nodulii au indicaţie de rezecţie dacă probabilitatea lor de malignitate este ridicată, cresc în volum sau apare o componentă solidă.

Nodulii non solizi şi semi-solizi, la pacienţii fumători, au o probabilitate ridicată de a fi neoplazici dacă se exclude o etiologie infecţioasă; examinarea CT toracică trebuie repetată după 6-8 săptămâni şi administrarea unui tratament antibiotic. La acest tip de noduli PET scaner-ul dă foarte frecvent rezultate fals negative şi nu poate



exclude caracterul neoplazic. Supravegherea trebuie extinsă cel puţin 5 ani cu un scanner la 6 luni, timp de un an şi apoi anual.

Pentru nodulii solizi:

- Pentru cei cu diametrul de peste 10 mm se recomandă realizarea unui PET-CT:
  - Dacă nodului este hipermetabolic, se recomandă realizarea unui examen histologic.
  - Nodulii fără activitate metabolică se supraveghează (CT la 3, 6 şi 12 luni şi apoi anual timp de 2-3 ani)
  - În lipsa PET-CT aspectul radiologie orientează atitudinea (rezecţie sau supraveghere).
- Pentru nodulii cu diametre cuprinse între 5 şi 10 mm se recomandă o supraveghere la trei luni timp de 9-12 luni şi apoi anual, timp de 2-3 ani.
- Pentru nodulii de sub 5 mm este necesară o supraveghere cel puţin anuală timp de 2 ani minim.

4. *Diagnosticul de stadiu*

Cancerul bronho-pulmonar este stadializat prin sistemul TNM, bazat pe evaluarea a 3 parametri: dimensiunile şi extensia tumorii primitive (T), extensia ganglionară (N) şi extensia la distanţă (M). Ultima versiune, a şaptea, a fost publicată în 2009 şi este obligatorie din 2010[23].

Stadializarea TNM este denumită „clinică” şi se notează cTNM dacă este bazată pe examenul clinic şi pe imagistică sau „anatomo-patologică” şi se notează pTNM dacă se bazează pe analiza macro- şi microscopică a pieselor de rezecţie chirurgicală. Dacă clasificarea este realizată după un tratament neoadjuvant atunci se notează cu yp TNM.

Detaliile privind definiţia fiecărui parametru se regăsesc în tabelul 4.4, iar gruparea pe stadii în tabelul 4.5.

Tabelul 4.4. Clasificarea TNM a cancerelor bronhopulmonare

T = tumora primară

Tx = carcinom ocult; celule maligne prezente în spută sau în lichidul de spălătură bronhoscopică, iară evidenţierea tumorii primare sau tumoră care nu poate fi evaluată;

T0 = fără evidenţa tumorii primare;

Tis = carcinom in situ;

TI = tumoră de 3 cm sau mai mică în diametrul maxim, înconjurată de plămân sau pleură viscerală, fără evidenţa invaziei la bronhoscopie a unei bronhii de rang mai mare decât lobară (i.e. fără invazia bronhiei primitive); Se subdivide în:

T1a: tumoră de 2 cm sau mai mică în diametrul maxim
T1b: tumoră cu diametrul maxim între 2 şi 3 cm

T2 = tumoră cu diametrul maxim mai mare de 3 cm, dar mai mic de 7 cm, sau care prezintă una din caracteristicile următoare:

- invazia pleurei viscerale, cu atelectazie asociată sau pneumonie obstructivă limitată la mai puţin de un plămân;
- invazia bronhiei primitive dar tumora este la o distanţă de peste 2 cm de bifurcaţia traheală sau la o bronhie lobară;

Stadiul se subdivide în:
T2a: tumoră cu diametrul maxim mai mare de 3 cm, dar mai mic de 5 cm
T2b: tumoră cu diametrul maxim mai mare de 5 cm, dar mai mic de 7 cm



Tabelul 4.4. *(continuare)* Clasificarea TNM a cancerelor bronhopulmonare

T3 = tumoră cu o dimensiune mai mare de 7 cm sau de orice dimensiune, cu extensie directă la peretele toracic, diafragm, nervul frenic, pleură mediastinală sau pericard, fără a invada inima, marile vase, traheea, esofagul sau corpurile vertebrale, sau o tumoră situată pe bronhia principală la mai puţin de 2 cm de carenă, sau cu atelectazie asociată sau pneumonie obstructivă a întregului plămân; sau prezenţa unui nodul tumoral distinct în acelaşi lob.

T4 = tumoră de orice dimensiune cu invazia mediastinului, a inimii, a marilor vase, traheii, esofagului, corpurilor vertebrale sau carenei sau noduli tumorali în alt lob al aceluiaşi plămân.

N = afectarea ganglionară

Nx = invazie ganglionară neevaluabilă;

N0 = fără evidenţa metastazelor în ganglionii regionali;

N1 = metastaze în ganglionii peribronşici ipsilaterali şi/sau în ganglionii hilari (inclusiv prin extensie directă);

N2 = metastaze în ganglionii mediastinali ipsilateral sau în ganglionii subcarinari (ai bifurcaţiei traheale);

N3 = metastaze în ganglionii mediastinali sau hilari controlaterali sau în ganglionii scaleni sau supra-claviculari (homo- sau controlaterali).

M = metastaze la distanţă

Mx = metastaze la distanţă neevaluate;
M0 = fără metastaze la distanţă cunoscute;
M1 = metastaze la distanţă dovedite:
Se subdivide:
M1a prezenţa revărsatului pleural sau pericardic malign sau noduli tumorali situaţi în plămânul controlateral.
M1b: metastaze la distanţă în alte organe

Tabelul 4.5. Gruparea pe stadii

Stadiul IA	T1 a, T1 b	N0	M0
Stadiul IB	T2 a	N0	M0
Stadiul IIA	T1 a, T1 b, T2 a	N1	M0
	T2 b	N0	M0
Stadiul IIB	T2 b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadiul IIIA	T4	N0	M0
	T3, T4	N1	M0
	T1-3	N2	M0
Stadiul IIIB	T4	N2	M0
	orice T	N3	M0
Stadiul IV	orice T	orice N	M1



Clasificarea TNM este aplicabilă şi cancerelor cu celule mici permiţând o stratificare corectă a prognosticului în funcţie de stadiu.

Cancerele cu celule mici beneficiază şi de o clasificare simplificată în două categorii cu prognostic şi abordare terapeutică similare:

- *boala limitată (BL)* - pentru tumorile a căror localizare primară este limitată numai la un hemitorace şi extensia ganglionară (inclusiv mediastinali, controlaterali hilari şi supraclaviculari homolaterali) poate fi inclusă (împreună cu tumora primară) în acelaşi câmp de radioterapie tolerabil. La momentul diagnosticului, aproximativ 30% din pacienţii cu cancere cu celule mici sunt în stadiul de boală limitată; supravieţuirea mediană fiind de 16-24 luni;
- *boala extinsă (BE)* - pentru tumorile care fie au o extensie la distanţă (metastaze) sau a căror extensie ganglionară nu poate fi inclusă împreună cu tumora primară în acelaşi câmp de radioterapie. Supravieţuirea mediană este de 6-12 luni.

IV. Tatamentul

1. Profilaxia

Suprimarea fumatului este metoda cea mai eficientă de profilaxie şi determină reducerea cu peste 70% a mortalităţii. Protejarea fumătorilor pasivi prin eliminarea fumatului din spaţiile comune publice sau chiar private este eficace.

Programele de screening (profilaxia secundară) al cancerului bronho-pulmonar la fumători prin radiografii toracice şi/sau examen citologic al sputei nu au permis o diminuare a mortalităţii în ciuda unui diagnostic mai precoce. Depistarea cu ajutorul CT- ului toracic cu iradiere scăzută, permite creşterea procentului de tumori operabile şi diminuarea mortalităţii cu aproximativ 20%. Raportul cost-eficienţă este prost cunoscut şi aceste modalităţi nu s-au extins încă în practica curentă[24, 25].

Bronhoscopia cu fluorescenţă permite evidenţierea precoce a zonelor cu displazii severe/carcinoame *in situ*[26]. Tehnica nu este însă disponibilă pe cale largă, nu a fost evaluată din punctul de vedere al efectului asupra mortalităţii, iar tratamentul leziunilor identificate nu este cuantificat[27].

2. Tratamentul chirurgical

Scopul chirurgiei este de a îndepărta în totalitate atât tumora primitivă, cât şi staţiile ganglionare invadate. Rezecţiile tumorale incomplete nu ameliorează supravieţuirea şi trebuie evitate cu excepţia rarelor cazuri când sunt efectuate ca urmare a complicaţiilor infecţioase sau hemoptiziilor masive la un pacient cu o stare generală foarte bună şi fără extensie la distanţă. în stadiile local avansate chiar după o rezecţie completă sau atunci când în urma chirurgiei rămân reziduuri microscopice de boală, chirurgia trebuie completată cu o radio- şi/sau chimioterapie. Deşi chirurgia reprezintă principalul tratament cu potenţial de vindecare, mai puţin de 20% din pacienţi sunt candidaţi la intervenţie, fie datorită extensiei bolii, fie datorită stării generale/funcţiei pulmonare. Creşterea numărului de pacienţi ce ar putea beneficia de tratament chirurgical necesită o depistare precoce a bolii.

Decizia de intervenţie ia în calcul:

1) *Tipul histopatologic al tumorii* - doar formele non-microcelulare sunt candidate pentru tratamentul chirurgical. în formele microcelulare creşterea rapidă a tumorii şi metastazarea precoce fac tratamentul chirurgical inaplicabil. În schimb, unii noduli pulmonari unici rezecaţi se pot revela a fi cancere microcelulare periferice.



2) *Extensia anatomică* (evaluarea rezecabilităţii) se face pornind de la datele de imagistică eventual completate cu biopsiile ganglionare. Stadiile I şi II au indicaţie chirurgicală certă. În unele cazuri, stadiile IIIA sau uneori chiar IIIB pot fi rezecabile de la început sau eventual după 2-3 cicluri de chimioterapie (chimioterapie neoadjuvantă).

3) *Evaluarea operabilităţii* implică o evaluare a riscurilor de complicaţii per- şi postoperatorii imediate (date de starea generală, de patologia cardiacă asociată şi de rezerva funcţională pulmonară) şi o predicţie cât mai precisă a funcţiei pulmonare post- rezecţie, astfel încât plămânul restant să poată asigura hematoza în condiţii satisfăcătoare.[28]

Contraindicaţiile unei intervenţii chirurgicale sunt:

- insuficienţă cardiacă avansată;
- IMA recent (sub 3 luni);
- aritmii severe, invalidante;
- hipertensiune arterială pulmonară;
- existenţa unei hipoxemii/hipercapnii semnificative (insuficienţă respiratorie pre-existentă);
- insuficienţă hepatică sau uneori renală avansată.

În lipsa contraindicaţiilor cardiologice se evaluează funcţia ventilatorie (în principal VEMS şi DLCO). Dacă acestea sunt peste 80% din valorile prezise, riscul chirurgical este redus. În caz contrar se recomandă realizarea unei ergospirometrii cu măsurarea consumului maxim de oxigen (V02 max). Dacă acesta este sub 10 ml/kg/min chirurgia este contraindicată şi trebuie luate în considerare alte opţiuni de tratament. Dacă valoarea depăşeşte 20 ml/kg/min atunci intervenţia chirurgicală poate fi realizată cu un risc acceptabil. La restul pacienţilor trebuie calculată funcţia pulmonară post rezecţie (VEMS prezis) prin calcularea procentului de parenchim pulmonar funcţional ce va fi îndepărtat care va fi scăzut din valoarea actuală măsurată a VEMS. Acest calcul se poate realiza şi pornind de la valorile măsurate prin scintigrafie ale perfuziei pulmonare în zonele ce vor fi rezecate. Dacă valoarea prezisă postoperator este mai mare de 30% din valoarea normală atunci rezecţia planificată poate fi realizată. Cei cu un VEMS prezis post-operator puţin mai mic de 30% pot fi totuşi operaţi dacă valoarea prezisă a $V0_2$ max post-operator (utilizând acelaşi calcul ca şi pentru VEMS) este >35% din valoarea normală dar >10 ml/kg/min. în toate cazurile riscul postoperator este ridicat dacă $V0_2$ max măsurat este <14 ml/kg/min.

O evaluare preoperatorie corectă permite diminuarea toracotomiilor „albe" (doar pentru evaluare), precum şi a mortalităţii per- şi postoperatorii. În unele cazuri însă toracotomia este necesară pentru obţinerea diagnosticului. Vârsta avansată (>75 de ani) aduce riscuri chirurgicale mai ridicate, DAR NU CONTRAINDICĂ chirurgia; vârsta „biologică„ şi starea funcţională reală sunt parametri esenţiali.

Tipuri de intervenţie

Lobectomia este considerată astăzi ca fiind intervenţia de elecţie[29]. Extensia anatomică poate impune în unele cazuri realizarea unei bi-lobectomii sau a unei pneumo- nectomii. Tehnicile endoscopice cu lobectomii realizate prin VATS (video asisted tho- racic surgery) dau rezultate oncologice identice cu o morbi-mortalitate ameliorate faţă de tehnicile cu abord prin toracotomie[29].



Mortalitatea operatorie este de aproximativ 2% pentru lobectomie, 5-8% pentru pneumonectomie (mai mare pentru pneumonectomia dreaptă). Scade odată cu experienţa echipei chirurgicale.

Disecţia mediastinală cât mai largă cu rezecţia ganglionilor este obligatorie permiţând o stadializare corectă a pacientului.

La pacienţi cu rezervă funcţională limitată, tumorile periferice fără invazie ganglionară pot beneficia de segmentectomie sau de o rezecţie atipică însă rezultatele pe termen lung sunt mai puţin favorabile, fiind rezervată celor cu o funcţie pulmonară deja alterată semnificativ şi care nu ar putea tolera lobectomia.

Chirurgia mai poate fi utilă pentru rezecţia unor metastaze unice fie în momentul diagnosticului iniţial (de ex. metastază suprarenală sau cerebrală unică) sau apărute în timpul evoluţiei (metastază cerebrală sau pulmonară unică, rezecabilă). Totuşi aceste indicaţii rămân rare, dacă nu excepţionale.

3. Radioterapia

Este un tratament loco-regional care vizează tumora pulmonară şi extensia locală, fiind deci rezervat ca şi tratamentul chirurgical, stadiilor localizate[30]. Se folosesc fotoni de înaltă energie produşi de acceleratoare liniare. Sistemele bazate pe Cobalt au fost abandonate. Dezvoltarea informaticii şi a computer tomografelor a permis un calcul şi o administrare mai precise a dozelor, utilizarea mai multor fascicule, realizarea unui calcul tridimensional, modularea în timp real a intensităţii şi dimensiunilor fasciculului iradiant şi/sau o corecţie a ţintirii în funcţie de mobilitatea tumorii (dată în special de respiraţie). Toate aceste elemente au dus la posibilitatea administrării unor doze mai ridicate într-un număr mai redus de fracţiuni cu păstrarea unui profil de toxicitate acceptabil sau chiar diminuat. S-au dezvoltat şi tehnici de iradiere cu fascicule extrem de înguste care permit o distribuţie mult mai concentrată a dozei la nivel tumoral într-un număr mic de fracţiuni (4-6 ceea ce determină o creştere a dozei biologic eficace) în timp ce doza în ţesutul non-tumoral este distribuită pe o zonă mult mai mare. Tehnici noi bazate pe utilizarea de protoni promit diminuarea dozei distribuite zonei non-tumorale însă ele rămân în stadiul experimental fiind încă extrem de scumpe. Radioterapia poate fi realizată cu scop curativ sau cu scop paliativ.

Radioterapia curativă

Implică administrarea de doze ridicate, în general cel puţin 45 Gray la nivel mediastinal şi 60/66 Gray la nivelul tumorii, în maxim 7 săptămâni (5 sau chiar 6 zile pe săptămână)[31].

Există două mari situaţii: a) Administrarea radioterapiei ca tratament curativ (eventual asociat cu chimioterapia ceea ce permite creşterea eficienţei radioterapiei prin efectul radiosensibilizant al acesteia asociat cu efectul de eradicare a micro-metastazelor) şi b) utilizarea radioterapiei ca tratament complementar cu viză curativă după un alt tratament (în principal chirurgia).

a) In stadiile I şi II, în special pentru cei care nu au invazie ganglionară (N0) radioterapia ca singur tratament poate permite eradicarea tumorii obţinându-se o supravieţuire semnificativă la 5 ani. Comparate cu chirurgia, tehnicile moderne de iradiere par a avea rezultate satisfăcătoare. Standardul de tratament rămâne însă chirurgia şi radioterapia trebuie rezervată pacienţilor cu contraindicaţii chirurgicale sau care refuză categoric tratamentul chirurgical[32].



b) Radioterapia asociată cu alte modalităţi de tratament:

- În stadiile IHA şi IIIB, în asociere cu chimioterapia şi eventual după rezecţia chirurgicală completă dacă aceasta este posibilă. Rezultatele obţinute după radioterapie singură în formele local avansate sunt nesatisfăcătoare şi trebuie abandonată.

- În cancerele non-microcelulare localizate poate diminua rata de recidivă locală ca modalitate complementară chirurgiei la cei la care limita de rezecţie chirurgicală este pozitivă microscopic la examenul anatomo-patologic. Acelaşi lucru este valabil şi pentru cei care au o efracţie tumorală capsulară în cel puţin unul din ganglionii rezecaţi. La cei fără invazie ganglionară, utilitatea ei nu este demonstrată.

Există două tipuri de asocieri radio-chimioterapie:

- administrarea secvenţială când cele două modalităţi sunt administrate una după alta (în general chimioterapia precedând radioterapia), ca două terapii separate;

- administrarea concomitentă în care chimioterapia are şi rolul de a sensibiliza celulele tumorale la efectul radioterapiei; este mai eficientă decât administrarea secvenţială, dar efectele toxice pot fi şi ele mai severe. Este modalitatea standard, administrarea secvenţială fiind realizată doar dacă administrarea concomitentă nu este posibilă.

în cancerele cu celule mici, care sunt radiosensibile, radioterapia se asociază ori de câte ori este posibil cu chimioterapia, pe cât posibil concomitent.[31] *Iradierea profilactică craniană* (IPC) este indicată la pacienţii aflaţi în remisiune completă (RC) după tratament în special la cei cu boală limitată (reduce riscul de apariţie a metastazelor cerebrale şi ameliorează supravieţuirea).

Contraindicaţiile radioterapiei: alterarea stării generale reprezintă o contraindicaţie şi deci radioterapia nu reprezintă o soluţie în cazurile în care alte tratamente nu pot fi administrate. Radioterapia, prin iradierea plămânului adiacent agravează în proporţii variabile funcţia pulmonară şi nu reprezintă întotdeauna o alternativă realizabilă la cei cu o alterare profundă a funcţiei pulmonare.

Radioterapia paliativă

Indicaţiile principale sunt constituite de controlul durerilor secundare metastazelor osoase sau tratamentul unor metastaze unice apărute la distanţă de un tratament curativ. Dozele sunt mai reduse, administrate pe o durată scurtă.

Complicaţiile radioterapiei

Există o toxicitate acută manifestată în special prin esofagită cu disfagie, dar şi inapetenţă, greaţă, vărsături.

Toxicitatea cronică se manifestă prin pneumonita de iradiere ce duce la fibroză pulmonară; se dezvoltă la distanţă de iradiere, în general după minim 4 săptămâni deşi există şi reacţii acute în prima săptămână (maximul de dezvoltare a leziunilor fiind la aproximativ 4-6 luni). Mai pot fi întâlnite: neuropatie secundară iradierii plexului brahial sau o toxicitate cardiacă.

4. Chimioterapia

A devenit în ultimii 20 de ani arma terapeutică majoră atât în CBP microcelular, cât şi în cel non-microcelular. Eficienţa chimioterapiei este astăzi demonstrată la pacienţii cu o stare generală bună (Performance status-PS 0 şi 1) şi este foarte probabil utilă la cei cu stare generală moderat alterată (PS 2). Datele actuale nu permit susţinerea unei indicaţii de tratament la pacienţii cu stare generală semnificativ altera-



tă (PS 3). Vârsta avansată nu constituie în sine o contraindicaţie pentru chimioterapie, aceşti pacienţi având un beneficiu similar cu pacienţii mai tineri însă necesită alegerea atentă a protocoalelor de tratament fie prin utilizarea unor medicamente mai puţin toxice, fie prin adaptarea modului de administrare (săptămânal şi nu la 3 săptămâni) cu păstrarea însă a intensităţii dozei[33].

Standardele actuale impun asocierea unui derivat de platină împreună cu un alt citostatic. Schemele de tratament fără derivaţi de platină sunt utilizate în situaţii speciale. Asocierea simultană de mai mult de două droguri nu aduce beneficii de supravieţuire. Monoterapia este rezervată celor cu stare generală alterată sau comorbidităţi/efecte toxice majore la care administrarea unei asocieri nu este posibilă[34].

Strategiile terapeutice actuale recomandă administrarea a cel puţin două linii de tratament. Se recomandă administrarea a cel puţin 4 (maxim 6) cicluri de chimioterapie pentru fiecare linie de tratament. Chimioterapia trebuie oprită în caz de progresie sub tratament, pacientul urmând a primi o altă schemă terapeutică.

Arsenalul citostatic actual cuprinde:

- Cisplatinul este derivatul de platină standard utilizat de majoritatea protocoalelor actuale; lipsa sa duce la rezultate mai slabe. În ultimii ani utilizarea dozelor mai ridicate de cisplatin (peste 100 mg/m^2) a fost abandonată. Poate fi înlocuit cu carbo- platin în cazurile de alterare a funcţiei renale, cu preţul unei trombopenii mai severe[35].
- Citostatice asociate cisplatinului în cancerele non-microcelulare: gemcitabina, vinorelbina, paclitaxelul, docetaxel, pemetrexed, ifosfamida, şi mitomicina C.
- Citostaticele disponibile pentru carcinoamele microcelulare sunt mai reduse la număr şi cuprind etopozidul (în asociere cu un derivat de platină), precum şi topotecanul şi combinaţia de vincristină, doxorubicină, ciclofosfamidă, ultimele două opţiuni fiind indicate în linia a doua de tratament[36].

Efecte secundare:

Chimioterapicele „clasice" au un profil de toxicitate comun deşi de la un drog la altul există diferenţe importante[37]:

• Efecte digestive: greaţă, vărsături; reprezintă complicaţia cea mai frecventă, poate fi foarte severă şi trebuie tratată preventiv. Citostaticele sunt împărţite în funcţie de potenţialul emetogen în:

- Droguri înalt emetogene (>60% din pacienţi): cisplatinul (>90%), carboplatinul, ciclofosfamidă - doze înalte sau în asociere cu Doxorubicină.
- Droguri moderat emetogene (30-60% din pacienţi): ciclofosfamidă, doxorubicină, irinotecan, oxaliplatin.
- Droguri slab emetogene (10-30% din pacienţi): docetaxel, paclitaxel, gemcitabină, etopozid, pemetrexed, topotecan.
- Droguri foarte puţin emetogene (<10% din pacienţi): vinorelbină, terapiile biologice.
- În cazul asocierilor, emetogenitatea combinaţiilor corespunde fie drogului cel mai emetogen, fie în cazul utilizării mai multor droguri din acelaşi palier (moderat şi slab emetogene) palierului imediat superior. Drogurile foarte puţin emetogene nu sunt luate în considerare.

Tratamentul constă pentru drogurile/combinaţiile foarte puţin emetogene în administrarea la nevoie a unui tratament oral cu dexametazona sau metoclopramid eventual



asociat cu difenhidramină sau lorazepam în cazul combinaţiilor slab emetogene; pentru drogurile/combinaţiile moderat emetogene într-un tratament preventiv i.v. cu un antagonist al receptorilor serotoninei (Granisetron, Ondasetron) asociat cu dexametazona şi metoclopramid plus eventual lorazepam. Combinaţiile de droguri cu emetogenitate foarte mare pot beneficia în plus faţă de tratamentul de mai sus de asocierea unui antagonist al substanţei P/receptorilor NK-1 (Aprepitant/fosaprepitant).

- Supresie medulară (aplazie) manifestată prin:
  - Granulopenie - ce începe să apară după câteva zile fiind maximă la 7-8 zile: necesită o supraveghere simplă şi izolarea pacientului. Impune uneori diminuarea dozelor de chimioterapie la ciclurile ulterioare. Prevenţia poate fi realizată prin administrarea de factori de creştere hematopoietici G-CSF sau GM-CSF. Administrarea acestor factori se justifică doar ca profilaxie secundară. Administrarea lor nu îmbunătăţeşte rezultatele globale ale tratamentului şi deci nu trebuie date pentru a ameliora intensitatea dozei de chimioterapie. în formele febrile (letalitate 2-4%) este necesar un tratament antibiotic cu spectru larg.
  - Trombopenie: toxicitate ce beneficiază doar de transfuzii plachetare în caz de trombopenie extrem de severă/sângerare;
  - Anemie: se tratează prin administrarea de eritropoietină[33] eventual asociată cu o suplimentare ferică; indicaţii limitate şi bine încadrate, prescripţie realizată de oncolog; transfuzii la nevoie.
  - Cardiotoxicitate;
  - Neurotoxicitate: ar putea fi diminuată de administrarea de calciu şi magneziu în cursul chimioterapiei în cazul derivaţilor de platină;
  - Insuficienţă renală acută (derivaţii de platină): prevenibilă prin asigurarea unei hidratări suficiente înaintea perfuziei de citostatice nefrotoxice;
  - Alopecie: prevenibilă prin scăderea temperaturii scalpului prin aplicarea de pungi cu gheaţă pe scalp pe durata perfuziei de citostatic.
  - Fenomene de şoc anafilactic ce necesită o premedicaţie sistematică cu corticoizi.

5. Tratamentele biologice

Dezvoltarea cunoştinţelor privind biologia tumorilor a dus la crearea unor molecule dirijate împotriva unor ţinte moleculare care sunt exprimate intens la nivelul tumorilor. Mai multe categorii de astfel de tratamente există astăzi pe piaţă şi un număr şi mai ridicat sunt în curs de dezvoltare. Există două mari clase:

a) Terapii care ating procese specifice fiecărei tumori în parte, care sunt reprezentate de mutaţii, translocaţii sau alte anomalii genetice somatice ce generează activarea unei căi de semnalizare intracelulară. Inhibarea specifică a acestei căi determină o diminuare/oprire a proliferării celulare, celulele tumorale fiind „dependente” de activarea căii respective pentru a supravieţui. Administrarea acestor terapii este condiţionată de identificarea prealabilă precisă a anomaliei (a unui marker predictiv). În general, modul de acţiune a acestor droguri este inhibiţia unor tirozin-kinaze.

b) Terapii care sunt dirijate împotriva unor mecanisme generale activate în practic toate tumorile comparativ cu ţesuturile sănătoase. Administrarea unui astfel de tratament nu depinde de identificarea prealabilă a unei anomalii moleculare precise.



a. Inhibitorii de tirozin-kinaze (TKI). în cazul cancerului pulmonar doar inhibitorii de tirozin-kinază ai receptorului EGF au demonstrat o eficacitate semnificativă. Sunt indicate în formele avansate (metastatice) care prezintă o mutaţie activatoare a receptorului EGF (în principal deleţii în exonul 19 sau mutaţia L848R în exonul 21). Efectul lor este modest sau chiar nul în lipsa mutaţiilor activatoare ale EGFR. Aceste anomalii se găsesc cu frecvenţă mai ridicată la pacienţii nefumători, la femei şi la pacienţii de origine asiatică. Sunt foarte rare la tumorile de tip scuamos, tratamentul fiind rezervat practic exclusiv tumorilor de tip adenocarcinom[38].

Inhibitorii EML4-ALK (Crizotinib) sunt indicaţi în cazul existenţei unei translocaţii EML4-ALK, mai frecvente la nefumători; tumorile ce prezintă aceste mutaţii au o frecvenţă mai ridicată a extinderii la nivel pleural/pericardic. Crizotinib-ul este eficient şi în translocaţiile ROS1 şi RET[18].

b. Tratamentul antiangiogenic dirijat împotriva VEGF (anticorpii anti-VEGF - BEVACIZUMAB) este indicat în formele avansate în asociere cu chimioterapia[39]. El se adaugă tratamentului chimioterapie, în cea mai mare parte din cazuri fără modificarea dozelor de chimioterapie. Există contraindicaţii ale acestui tip de tratament reprezentate de carcinoamele scuamoase sau cu o componentă scuamoasă importantă, a formelor centrale, a celor ce prezintă invazie vasculară, precum şi la pacienţii cu antecedente de hemoptizie, hipercoagulabilitate şi de HTA necontrolată (din cauza riscului extrem de ridicat de necroză şi hemoptizie masivă precum şi de tromboză).

Numărul acestor terapii „ţintite" este în plină expansiune şi locul lor în cadrul arsenalului terapeutic nu este încă complet definit.

Toxicitate: este complet diferită de cea a chimioterapiei clasice fiind specifică fiecărui drog/clasă de droguri. Pentru inhibitorii EGFR este reprezentată de diaree şi erupţii cutanate acneiforme, ambele tratabile cu succes în mare parte din cazuri fără oprirea tratamentului.

6. Imunoterapia

Depresia imunologică a fost incriminată în favorizarea creşterii şi diseminării tumorii. Rezultatele practice sunt promiţătoare şi numeroase opţiuni vor fi disponibile in următorii ani[40].

7. Îngrijirile paleative

Administrarea tratamentelor oncologice trebuie să ţină seama de păstrarea calităţii vieţii la nivelul maxim posibil. Astfel, la toţi pacienţii indiferent dacă primesc sau nu alte terapii, trebuie realizat un tratament ce include controlul simptomelor şi măsuri vizând a ameliora starea generală inclusiv măsuri de susţinere psihologică socială şi familială.

Pacienţii cu status de performanţă depreciat, cu pierdere ponderală şi comorbidităţi asociate la momentul diagnosticului prezintă un prognostic nefavorabil, ce nu poate fi prelungit prin chimioterapie sau radioterapie şi pot primi doar un tratament paliativ.

Combaterea simptomelor include simptomele secundare terapiilor oncologice (greaţa, vărsăturile, astenia etc.) şi cele în relaţie cu boala: durerea, dispneea (afectarea parenchimului, pleurezie), ataxia (afectare cerebrală, neuropatía periferică) şi confuzia mentală.

Tratamentul durerii este esenţial şi se bazează pe tratamentul în trepte aşa cum este promovat de OMS. Recurgerea la antalgicele opioide trebuie să fie precoce pentru a asigura un bun control al durerii.



Anxietatea este o problemă frecventă la pacienţii cu cancer, fiind amplificată în cazul CBP de dispnee; se vor administra anxiolitice şi/sau sedative.

8. Strategia terapeutică

În cancerele non-microcelulare:

Stadiile

• Chirurgia rămâne tratamentul standard. Lobectomia este intervenţia de referinţă.

• Radioterapia curativă conformaţională ca singura modalitate de tratament poate fi o opţiune pentru pacienţii inoperabili.

• Chimioterapia (CHT) adjuvantă (adică administrată după chirurgie) trebuie luată în considerare în stadiile IIA şi IIB. Ea va include un dublet incluzând un derivat de platină.

• Radioterapia poate fi necesară dacă marginile de rezecţie chirurgicală sunt invadate.

Stadiul III[31]

STADIUL IIIA REZECABIL

• Intervenţia chirurgicală iniţială, urmată de tratament adjuvant (chimioterapie sau chimio/radioterapie) este o opţiune recomandabilă crescând supravieţuirea faţă de chirurgia singură. O chimioterapie preoperatorie poate fi utilă.

• Radioterapia postoperatorie poate fi necesară pentru pacienţii având o invazie a ganglionilor (N2).

STADIUL IIIA NEREZECABIL ŞI STADIUL IIIB

• Chimioterapia pe bază de derivaţi de platină şi radioterapia toracică concomitentă (60-65 Gy) reprezintă standardul actual. Asocierea concomitentă este mai eficientă decât tratamentul secvenţial, dar cu preţul unei toxicităţi mai mari. O chimioterapie iniţială poate uneori permite o diminuare a volumului tumoral şi realizarea unei chirurgii cu scop curativ.

- Radioterapia/radiochimioterapia este utilizată ca tratament preoperatoriu în tumorile Pancoast.

Stadiul IV[34]

• Combinaţiile cu săruri de platină (cisplatin/carboplatin) şi citostatice de generaţia a III-a (gemcitabina, paclitaxel, vinorelbina, pemetrexed) prelungesc supravieţuirea, ameliorează calitatea vieţii, controlează simptomele bolii la pacienţii cu status de performanţă bun. Numărul de cicluri de tratament va fi cuprins între 4 şi 6. Tratamentul va fi oprit în cazul progresiei bolii sau după patru cicluri de chimioterapie la pacienţii cu aspect de boală stabilă (fără răspuns la tratament).

• Monoterapia cu vinorelbina, gemcitabina, taxani poate fi o opţiune pentru pacienţii cu status de performanţă depreciat (ECOG 2).

• Chimioterapia nu este indicată pentru cei cu status de performanţă >2.

• Radioterapia cu intenţie paliativă poate fi recomandată pentru anumite localizări metastatice.

• Se recomandă testarea sistematică pentru mutaţiile EGFR şi translocaţiile EML4-ALK; administrarea unor inhibitori de tirozin-kinază în cazul existenţei unor mutaţii sensibile la tratament fiind preferată ca tratament de linia I a unei chimioterapii (toleranţă mai bună, rată de răspuns mai ridicată, timp până la progresia bolii mai lung)



fără însă să existe un beneficiu clar asupra supravieţuirii faţă de administrarea lor în linia a doua de tratament.

Tratamentul de linia II-a[41]

• În caz de eşec sau de evoluţie după prima linie de chimioterapie, terapiile de linia a II-a pot ameliora supravieţuirea şi simptomele clinice.

- Dacă intervalul între sfârşitul primei linii şi progresie este >9 luni şi tumora a răspuns foarte bine la tratamentul iniţial, atunci se poate lua în considerare reluarea schemei din linia I.

- Tratamentul constă într-o monoterapie; polichimioterapia nu ameliorează supravieţuirea comparativ cu monoterapia.

Cancerele microcelulare beneficiază de acelaşi bilanţ diagnostic şi de extensie. Chirurgia nu este o opţiune de tratament cu excepţia rarelor cazuri în care boala se prezintă ca un nodul pulmonar unic, iar diagnosticul este făcut pe piesa de rezecţie pulmonară. Chimioterapia este principala armă terapeutică, cancerele cu celule mici fiind chimiosensibile (şi radiosensibile). Un răspuns iniţial este întâlnit în >60% din cazuri. Răspunsul foarte bun la prima linie de tratament nu se regăseşte însă în linia a II-a (în caz de recidivă rata de răspuns este de 20-30%)[36, 42].

Boala limitată

La pacienţii cu boală limitată, cele mai bune rezultate sunt obţinute în cazul administrării concomitente a chimioterapiei cu radioterapia; protocolul este totuşi agresiv; şi la pacienţii cu status de performanţă modest se poate administra chimioterapia de inducţie urmată de radioterapie numai dacă ea nu poate fi realizată concomitent. Schemele de chimioterapie cuprind o asociere etoposid cu cisplatin ce poate fi înlocuit doar în cazul unor contraindicaţii cu carboplatin.

Boala extinsă

• La pacienţii cu boală extinsă se recomandă aceeaşi schemă de tratament ca în boala limitată.

Boala recidivată

Majoritatea pacienţilor cu cancere microcelulare recidivează şi trebuie consideraţi pentru chimioterapie de linia a II-a dacă prezintă un status de performanţă bun. în cazul faţa recidivei se vor diferenţia tumorile:

- *sensibile* la tratament (recidivă la un interval >3 luni de la sfârşitul chimioterapiei de linia I)
- *rezistente* la tratament (cu recidivă la un interval <3 luni de la sfârşitul terapiei de linia I)
- *refractare* (fără răspuns la chimioterapia de linia I)

La pacienţi refractari, opţiunile terapeutice sunt limitate deoarece combinaţiile disponibile au eficacitate foarte scăzută. Ei pot fi incluşi în studii clinice cu medicamente/combinaţii noi sau li se poate propune un tratament simptomatic.

La ceilalţi pot fi propuse asociaţia ciclofosfamidă, doxorubicină şi vincristină (CAV) sau topotecan I.V. sau per os sau chiar o reluare a terapiei de linia I dacă recidiva este tardivă >3-6 luni.

Tratamentul complicaţiilor

Revărsatele pleurale recidivante şi dispneizante necesită evacuare. În cazul pacienţilor care nu au primit încă chimioterapie, se poate aştepta răspunsul la chimio-



terapie înainte de a propune o simfiză pleurală. În caz de recidivă a epanşamentului pleural sau chiar de la început în cazul tumorilor ce nu răspund la tratament, se poate realiza o pleurodeză prin toracoscopie cu instilarea de talc intrapleural. La cazurile la care riscul unei anestezii este ridicat se poate încerca pleurodeză prin instilarea unei suspensii de talc pe un tub de dren. Talcul este mai eficient ca alte produse cum ar fi bleomicina, tetraciclină sau sângele autolog; care au fost în mare parte abandonate. La pacienţii care recidivează în urma pleurodezei se poate implanta un cateter intrapleural ce permite vidarea lichidului pleural cu riscuri infecţioase minime.

Revărsatele pericardice cu tamponadă necesită evacuare rapidă şi crearea unei comunicări pericardo-pleurale pe cale chirurgicală.

Obstrucţiile traheale sau pe bronşiile principale pot fi ameliorate prin dezobstrucţie endoscopică (electrorezecţie sau prin laser), eventual asociate cu plasarea unei endoproteze.

Hemoptiziile: hemostaticele nu au o eficacitate semnificativă. Pot necesita embo- lizarea percutană a arterelor bronşice. În cazul existenţei unor leziuni endobronşice limitate, acestea pot beneficia de electrocoagulare. În aşteptarea embolizării, în cazul hemoptiziilor masive se poate administra un analog de vasopresină (terlipresină). Acesta este contraindicat în cardiopatia ischemică, arteriopatia obliterantă, HTA prost controlată având în vedere efectul vasoconstrictor intens.

Sindromul de venă cavă superioară: în perioada acută necesită dezobstrucţie prin implantarea unui stent intracav asociat cu un tratament anticoagulant; tratamentul corticoid este puţin eficace; pacientul poate beneficia apoi de radio-/chimioterapie.

Compresiunile medulare trebuie diagnosticate precoce (prin **IRM)** urmate de o chirurgie de decompresie şi stabilizare vertebrală; radioterapia se va realiza secundar.

Urmărirea post-terapeutică

Urmărirea post-terapeutică a neoplasmelor bronhopulmonare se face utilizând mijloace clinice şi imagistice. Un bilanţ al răspunsului la tratament este recomandat a fi realizat după primele 2-3 cure de chimioterapie. Nu există o schemă standard de urmărire. Dată fiind natura agresivă a acestei neoplazii, după terminarea chimioterapiei se recomandă urmărirea periodică la un interval de 6-12 săptămâni după terminarea tratamentului utilizând aceleaşi mijloace imagistice ca şi la diagnostic. La pacienţii care supravieţuiesc pe termen lung, monitorizarea pe durată mai lungă este justificată de riscul de apariţie a celei de-a doua localizări.

Cancerele (Localizările) pulmonare secundare

La nivelul plămânului pot fi întâlnite localizări secundare ale practic tuturor can- cerelor, plămânul fiind după ficat al doilea site metastatic ca frecvenţă. Aspectul radiologie poate fi acela al unei localizări nodulare unice sau multiple sau o limfangită car- cinomatoasă. Leziunea primitivă poate fi uneori ocultă. Metastazele pulmonare pot surveni uneori la mulţi ani după tratamentul tumorii primare (uneori >5 ani în special în cazul cancerelor de sân sau de rinichi). Bilanţul diagnostic este identic cu cel al tumorilor primare. Obţinerea unui diagnostic histologic este obligatorie pentru toţi pacienţii la care se întrevede posibilitatea realizării unui tratament complementar indiferent de natura acestuia. În cazul metastazelor unice, în special cele apărute la mult timp după localizarea iniţială se poate pune în discuţie rezecţia chirurgicală a metastazei (chiar în



mod repetat) dacă: localizarea iniţială este controlată, distanţa faţă de primul tratament este ridicată şi există o rezervă funcţională respiratorie suficientă. O alternativă o constituie un tratament prin radioterapie sau radiofrecvenţă.

Bibliografie

1. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population- based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet. 2015 Mar 14;385(9972):977-1010. PubMed PMID: 25467588.
2. The World Cancer Report—the major findings. Central European journal of public health. 2003 Sep; 11(3):177-9. PubMed PMID: 14514174.
3. Taylor R, Cumming R, Woodward A, Black M. Passive smoking and lung cancer: a cumulative metaanalysis. Australian and New Zealand journal of public health. 2001 Jun; 25(3):203-l 1. PubMed PMID: 11494987.
4. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. BMJ. 2000 Aug 5;321(7257):323-9. PubMed PMID: 10926586. Pubmed Central PMCID: 27446.
5. Leuraud K, Billon S, Bergot D, Tirmarche M, Caer S, Quesne B, et al. Lung cancer risk associated to exposure to radon and smoking in a case-control study of French uranium miners. Health physics. 2007 Apr; 92(4):371-8. PubMed PMID: 17351502.
6. Neuhouser ML, Patterson RE, Thornquist MD, Omenn GS, King IB, Goodman GE. Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET). Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2003 Apr; 12(4):350-8. PubMed PMID: 12692110.
7. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The New England journal of medicine. 1994 Apr 14;330(15):1029-35. PubMed PMID: 8127329.
8. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. The New England journal of medicine. 1996 May 2; 334(18): 1150-5. PubMed PMID: 8602180.
9. Machiela MJ, Hsiung CA, Shu X, Seow WJ, Wang Z, Matsuo K et al. Genetic variants associated with longer telomere length are associated with increased lung cancer risk among never-smoking women in Asia: a report from the female lung cancer consortium in Asia. International journal of cancer Journal international du cancer. 2014 Dec 16. PubMed PMID: 25516442.
10. Vineis P, Veglia F, Benhamou S, Butkiewicz D, Cascorbi I, Clapper ML et al. CYP1A1 T3801 C polymorphism and lung cancer: a pooled analysis of 2451 cases and 3358 controls. International journal of cancer Journal international du cancer. 2003 May l;104(5):650-7. PubMed PMID: 12594823.
11. Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2002 Dec;l 1(12): 1513-30. PubMed PMID: 12496039.
12. Manuguerra M, Saletta F, Karagas MR, Berwick M, Veglia F, Vineis P et al. XRCC3 and XPD/ERCC2 single nucleotide polymorphisms and the risk of cancer: a HuGE review. American journal of epidemiology. 2006 Aug 15; 164(4):297-302. PubMed PMID: 16707649.
13. Rimkunas VM, Crosby KE, Li D, Hu Y, Kelly ME, Gu TL, et al. Analysis of receptor tyrosine kinase ROS1-positive tumors in non-small cell lung cancer: identification of a FIG-ROS1 fusion. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012 Aug 15; 18(16):4449-57. PubMed PMID: 22661537.



14. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. The New England journal of medicine. 2004 May 20; 350(21):2129-39. PubMed PMID: 15118073.
15. Travis WD, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer., International Association for the Study of Lung Cancer., International Academy of Pathology. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon Oxford: IARC Press Oxford University Press (distributor); 2004. p. 344.
16. Travis WD, Brambilla E, Van Schil P, Scagliotti GV, Huber RM, Sculier JP, et al. Paradigm shifts in lung cancer as defined in the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification. The European respiratory journal. 2011 Aug; 38(2):239-43. PubMed PMID: 21804158.
17. Grigoriu B, Berghmans T, Meert AP. Management of EGFR mutated nonsmall cell lung carcinoma patients. The European respiratory journal. 2015 Apr; 45(4): 1132-41. PubMed PMID: 25700389.
18. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S et al. RET, ROSI and ALK fusions in lung cancer. Nature medicine. 2012 Mar; 18(3):378-81. PubMed PMID: 22327623.
19. Ost DE, Yeung SC, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):el21S-41S. PubMed PMID: 23649435.
20. INCa. Cancer du poumon, Bilan initial In: collection Recommandations et référentiels océp, editor, boulognebillancourt: INCa; juin 2011.
21. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. Radiology. 2013 Jan; 266(1):304-17. PubMed PMID: 23070270.
McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. The New England journal of medicine.
2013 Sep 5;369(10):910-9. PubMed PMID: 24004118. Pubmed Central PMCID: 3951177.
22. Goldstraw P, International Association for the Study of Lung Cancer. Staging manual in thoracic oncology. Orange Park, FL: Editorial Rx Press; 2009. p. 163.
23. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-effectiveness of CT screening in the National Lung Screening Trial. The New England journal of medicine. 2014 Nov 6;371(19): 1793-802. PubMed PMID: 25372087. Pubmed Central PMCID: 4335305.
24. Gould MK. Clinical practice. Lung-cancer screening with low-dose computed tomography. The New England journal of medicine. 2014 Nov 6;371 (19): 1813-20. PubMed PMID: 25372089.
25. Sun J, Garfield DH, Lam B, Yan J, Gu A, Shen J et al. The value of autofluorescence bronchoscopy combined with white light bronchoscopy compared with white light alone in the diagnosis of intraepithelial neoplasia and invasive lung cancer: a meta-analysis. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2011 Aug; 6(8): 1336- 44. PubMed PMID: 21642863.
26. Jeremy George P, Banerjee AK, Read CA, O'Sullivan C, Falzon M, Pezzella F et al. Surveillance for the detection of early lung cancer in patients with bronchial dysplasia. Thorax. 2007 Jan;62(l):43- 50. PubMed PMID: 16825337. Pubmed Central PMCID: 2111271.
27. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). The European respiratory journal. 2009 Jul;34(l):17-41. PubMed PMID: 19567600.
28. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D, Alberts WM. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence- based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):7S-37S. PubMed PMID: 23649434.
29. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e314S- 40S. PubMed PMID: 23649445.



30. Eberhardt WE, De Ruysscher D, Weder W, Le Pechoux C, De Leyn P, Hoffmann H et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally-advanced stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO. 2015 Apr 20. PubMed PMID: 25897013.
31. Ansteenkiste J, Crino L, Dooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology /ESMO. 2014 Aug; 25(8):1462-74. PubMed PMID: 24562446.
32. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavoie A et al. Carboplatin and weekly pacli- taxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small- cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet. 2011 Sep 17; 378(9796):1079-88. PubMed PMID: 21831418.
33. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO. 2014 Sep; 25 Suppl 3:iii27-39. PubMed PMID: 25115305.
34. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M et al. Cisplatin-versus car- boplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2007 Jun 6; 99(11):847- 57. PubMed PMID: 17551145.
35. Grigoriu B, Meert AP, European Lung Cancer Working P. [Management of extensive disease small cell lung cancer. Guidelines of clinical practice made by the European Lung Cancer Working Party]. Revue medicale de Bruxelles. 2014 May-Jun;35(3):164-8. PubMed PMID: 25102583. Traitement des cancers bronchiques a petites cellules: maladies etendues. Recommandations de pratique clinique de I'European Cancer Working Party.
36. Basch E, Hesketh PJ, Kris MG, Prestrud AA, Temin S, Lyman GH. Antiemetics: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. Journal of oncology practice/American Society of Clinical Oncology. 2011 Nov; 7(6):395-8. PubMed PMID: 22379425. Pubmed Central PMCID: 3219469.
37. Okamoto I, Mitsudomi T, Nakagawa K, Fukuoka M. The emerging role of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors in first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer positive for EGFR mutations. Therapeutic advances in medical oncology. 2010 Sep; 2(5):301 -7. PubMed PMID: 21789142. Pubmed Central PMCID: 3126025.
38. Villaruz LC, Socinski MA. The Role of Anti-angiogenesis in Non-small-cell Lung Cancer: an Update. Current oncology reports. 2015 Jun; 17(6):448. PubMed PMID: 25947099.
39. Scagliotti GV, Bironzo P, Vansteenkiste JF. Addressing the unmet need in lung cancer: The potential of immuno-oncology. Cancer treatment reviews. 2015 Apr 9. PubMed PMID: 25936526.
40. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treat ment in advanced disease. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO. 2014 Aug; 25(8): 1475-84. PubMed PMID: 24669016.
41. Fruh M, De Ruysscher D, Popat S, Crino L, Peters S, Felip E et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO. 2013 Oct; 24 Suppl 6:vi99-105. PubMed PMID: 23813929.



5. TUBERCULOZA

Gabriela Jimborean

1. Epidemiologia tuberculozei

Tuberculoza (TB) reprezintă cea mai frecventă boală infecto-contagioasă din lume în ciuda progreselor realizate în diagnosticul şi tratamentul bolii în ultimii ani şi a eforturilor deosebite din partea medicilor, a guvernelor din multe ţări şi a OMS. TB este o afecţiune gravă ce determină suferinţe bolnavilor, complicaţii severe, sechele invalidate, incapacitate de muncă, mortalitate ridicată şi un impact deosebit economico-social. OMS evaluează periodic endemia de TB şi lansează liniile strategice de intensificare a controlului TB: „The Global Plan to Stop TB 2006-2015”[1, 2]:

- Până în 2015 reducerea dramatică a poverii globale a TB şi până în 2050: eliminarea TB ca problemă de sănătate publică (<1 caz la 1 milion de locuitori);
- Îmbunătăţirea stării de sănătate a populaţiei prin scăderea morbidităţii şi mortalităţii TB;
- Limitarea cât mai rapidă a răspândirii infecţiei şi a bolii TB;
- Accentuarea luptei comune împotriva TB, infecţiei HIV, malariei;
- Accentuarea depistării şi managementului TB multidrogrezistente (MDRTB);
- Accentuarea depistării TB la nivelul medicinii primare şi angajarea largă a tuturor furnizorilor de servicii medicale în controlul TB;
- Promovarea Standardelor Internaţionale de Control al TB.

Raportul OMS 2012 arată o **endemie mondială severă de TB,** dar în scădere lentă:[2]

- În 2011 cazuri noi (CN): 8,7 mii., din care 13% coinfectate HIV (faţă de 9,4 mii. CN în 2008);
- 95% din cazuri se găsesc în ţările în curs de dezvoltare; 80% din cazurile de TB se aglomerează în 22 ţări din Asia, Africa, America de sud; TB din “regiunea Europa” reprezintă 5% din TB globală;
- Mortalitatea prin TB: 1,4 mil. persoane/an (1 mil. decese la TB HIVneg. şi 430.000 la TB HIVpoz);
- O problemă îngrijorătoare este creşterea TB chimiorezistente la antibiotice şi mai ales a MDRTB („Multi-drog-resistant TB”: rezistenţa bacililor cel puţin la izonia- zidă şi rifampicină)[2, 3]. În 27 de ţări cu MDR extinsă sunt 60.000 cazuri MDR, iar 9% dintre acestea au XDRTB („Extensively drug-resistant TB”: chimiorezistenţa la izo- niazidă, rifampicină, la o quinolonă şi la aminoglicozide).[2, 3]

Cauzele menţinerii unei pandemii largi şi severe de TB sunt variate[4, 5, 6]:

- Criza economică mondială şi menţinerea unor zone pe glob în condiţii de sărăcie;
- Creşterea accelerată a populaţiei şi a nevoilor legate de igienă, alimentaţie, asistenţă medicală;



- Nerespectarea recomandărilor OMS cu privire la diagnosticul şi tratamentul TB;
- Creşterea pandemiei infecţiei HIV/SIDA (cu posibilităţi încă reduse de profilaxie, tratament şi de control al răspândirii infecţiei). În prezent nu există un vaccin antiretroviral eficient aprobat[1, 2];
- Creşterea MDR prin: lipsa de cooperare a pacienţilor la tratament, tratamentul incorect din punct de vedere al dozei, regimului de antibiotice, duratei, ritmului de administrare, lipsa medicaţiei antiTB de linia a II-a;
- Creşterea factorilor de risc pentru TB ce determină scăderea imunităţii celulare: fumat, consum de alcool şi droguri, poluare, boli respiratorii cronice (BPCO, cancer, silicoză), diabet, tumori, tratament cronic cu citostatice, cortizonice, sărăcie avansată, calamităţi naturale, războaie, migraţii etc.

Endemia de TB din România. Deşi în România incidenţa globală a TB (cazuri noi - CN şi recidive - R) este cea mai mare din UE, aceasta a scăzut cu 42% de la 142,2%ooo în 2002, la 82,6%ooo în 2011. Mortalitatea prin TB a scăzut de la 10,8%ooo în 2002, la 6%ooo în 2011. Rata de succes terapeutic la CN de TB pulmonară, confirmate bacteriologic, a crescut de la 78,8% în anul 2002, la 86,0% în 2009[3].

Chimiorezistenţa se citează la 13,3% la CN şi 33% la R. MDRTB se întâlneşte în 2,9% la CN şi în 10,7% la R, iar XDR la 11,4% din MDR (conform anchetei de chimiorezistenţă din anii 2003-2004)[3]. în decembrie 2010 se înregistrau 16.697 cazuri HIV/SIDA (din care 12.068 în stadiul SIDA). Anual în România sunt notificate peste 200 cazuri cu co-morbiditate TB-HIV/SIDA[3].

În **România** există în derulare **Programul Naţional de Control al TB 2013-2017** (PNCT) elaborat de experţii în pneumologie cu respectarea reglementărilor OMS şi UE. Acest program stabileşte strategia, obiectivele, mijloacele de prevenire, depistare şi de tratament ale TB: „Scopul strategiei PNCT este de a contribui la îmbunătăţirea stării de sănătate a populaţiei din România, prin reducerea morbidităţii şi mortalităţii prin TB şi limitarea cât mai rapidă a răspândirii infecţiei şi a bolii în populaţie”[3]. încă din anul 2005, în România s-a aplicat în toate regiunile ţării strategia OMS de tratament strict supravegheat pentru evitarea chimiorezistenţei DOTS („Direct Observed Treatment in Short course”)[1, 2, 3].

Unul din conceptele de bază ale PNCT îl reprezintă **integrarea activităţilor anti-tuberculoase în activitatea de asistenţă medicală de bază.** întreg personalul medical va contribui la prevenirea, depistarea şi combaterea TB cu derularea unui pachet minim de activităţi de diagnostic şi supraveghere a TB sub coordonarea reţelei de pneumologie.[2, 3]

2. Etiologia tuberculozei

a) ***Micobacteriile tuberculoase*** fac parte din “complexul tuberculos” al genului *Mycobacterium* şi determină TB pulmonară sau extrapulmonară la om sau animale[4, 5]:

- *Mycobacterium tuberculosis* (bacilul Koch, Robert Koch 1882) este principalul agent al TB la om;
- *Mycobacterium bovis* (Th. Smith, 1896) determină TB la bovidee, dar şi la om;
- Bacilul vaccinal Calmette Guérin (BCG) derivă din *M. bovis* (atenuat dar cu capacitate imunogenă);



b) Micobacteriile atipice, netuberculoase (MNT) determină îmbolnăviri asemănătoare TB[6, 7, 8]:

- Sunt larg răspândite în mediu (aer, sol, apă, plante, alimente, tegumente, mucoase);
- Nu se transmit de la om la om. Parazitarea omului cu MNT se produce fie ca saprofiţi nepatogeni, ca oportunişti condiţionat patogeni sau ca patogeni ce produc îmbolnăviri în condiţiile scăderii imunităţii;
- Au o patogenitate redusă comparativ cu cea a BK, dar au rezistenţă nativă la drogurile antiTB clasice;
- Determină forme clinice pulmonare sau extrapulmonare cu evoluţie lentă;
- Se asociază cu condiţii de scădere a imunităţii generale (infecţii HIV/SIDA, citostatice) sau a apărării locale (bronşiectazii, BPCO, silicoză, neoplasm bronho-pulmonar, fibroze, mucoviscidoză, anomalii scheletice). Pot complica chirurgia pe cord deschis, chirurgia ochiului, chirurgia estetică sau a transplantelor[4, 6, 7, 8].

Micobacteriile sunt bacilli Gram+, uşor încurbaţi, neramificaţi, imobili, nespo- rulaţi şi fără capsulă, aerobi, cu multiplicare lentă la 24 ore, cu proprietatea de acido- alcoolo-rezistenţă caracteristică genului *Mycobacterium.* **Acido-alcoolo-rezistenţa** se datorează acizilor micolici din peretele celular care împiedică decolorarea cu acizi/alcooli (după colorare cu fuxină bazică). Pe această proprietate se bazează coloraţia specifică pentru microscopie Ziehl-Neelsen (micobacteriile apar în culoarea roşie)[4, 7, 8, 9].

Micobacteriile sunt distruse de unele antibiotice, de lumina solară directă, razele UV, căldură, substanţe antiseptice. Spălarea pe mâini cu apă şi săpun asigură o bună îndepărtare a germenilor şi reprezintă alături de ventilaţia eficientă a încăperilor, dezin- fecţia şi igienizarea curentă a obiectelor din mediu una dintre cele mai simple şi eficiente măsuri de protecţie împotriva infectării persoanelor expuse surselor bacilifere[4, 8]. Chimioterapia antiTB reprezintă însă cel mai important mijloc de profilaxie a răspândirii TB prin debacilizarea sursei şi întreruperea transmisiei la contacţi[3].

3. Patogeneza tuberculozei

La om, infecţia nu este însoţită întotdeauna de îmbolnăvirea TB[10]. Factorii care determină progresia infecţiei spre boala activă sunt dependenţi de caracterul sursei (bogăţia în germeni), de transmisie (calea aeriană, durata lungă şi intimă a contactului, igiena mediului deficitară) şi de condiţiile ce scad capacitatea de reacţie şi apărare a organismului receptor[4, 8, 9].

Factorii de risc pentru TB ce acţionează la nivelul organismului receptor sunt **factori interni, de teren** (infecţie HIV/SIDA, hemopatii maligne, tratament cronic cu corticoizi, citostatice sau anti TNFa, diabet, colagenoze, insuficienţă renală, tumori, boli respiratorii cronice - silicoză, BPOC, neoplasm bronhopulmonar) şi factori externi de mediu (carenţe alimentare, alcoolism, tabagism, consum de droguri, surmenaj, igienă precară, sărăcie, mediul carceral, catastrofe naturale, migraţii, războaie)[4, 8, 9, 10].

BK sunt răspândiţi în aer de bolnavii eliminatori de germeni („baciliferi") care tuşesc sau strănută. Persoanele aflate în contact strâns, de lungă durată cu aceşti bolnavi (la domiciliu, la locul de muncă) au cel mai mare risc de infecţie. Bacilii depuşi în căile aeriene ale contactului sunt eliminaţi prin mijloace nespecifice de apărare prin „clearance mucociliar" (fixarea germenilor pe mucusul din căile aeriene, transportul lor în amonte şi eliminarea lor prin tuse şi expectoraţie)[4, 5, 10].



Germenii ce au reuşit să ajungă până în alveole sunt apoi fagocitaţi de către macrofagul alveolar (Mf) cu declanşarea unui ***răspuns imun specific*** ce va duce în marea majoritate a cazurilor la controlul infecţiei şi împiedicarea îmbolnăvirii. În *5%* din cazuri, infecţia primară progresează spre TB activă (mai ales la preşcolarii din focarele necontrolate cu igienă precară)[5, 9, 10]. TB primară se vindecă de regulă spontan prin edificarea unei imunităţi celulare, dar cu persistenţa unei infecţii latente. în perioada postprimară dacă imunitatea celulară diminuă sub influenţa unor factori favorizanţi pentru TB, infecţia persistentă se poate reactiva în aprox. 5% din cazuri cu apariţia TB secundare. La bolnavii HIV + reactivarea infecţiei este foarte mare (aprox. 8%/an)[5, 7].

În timpul fazei iniţiale a TB primare bacilii se multiplică în plămân, formează o leziune primară (focar Ghon), iar Mf vor fagocita germenii şi îi vor transporta prin sistemul limfatic până în ganglionii limfatici regionali (adenopatia satelită a complexului primar TB). Chiar în formele uşoare sunt posibile diseminări oculte prin torentul sanguin către organe mai îndepărtate cu însămânţări minime care se remit odată cu maturizarea imunităţii celulare, dar în care persistă germeni qviescenţi (stau la baza fti- ziogenezei secundare prin mecanism endogen)[9, 10].

BK sunt preluaţi de Mf, procesaţi şi anumite Ag (epitopi) sunt prezentate lim- focitelor (Ly) T Ag-specifice. LyTh (CD4+) induc şi ajută răspunsul imun celular, iar LyTs (CD8+) cu funcţii supresoare şi citotoxice recunosc Ag şi au rol în necroza cazeoasă[4, 5, 7]. Sub acţiunea Ag, LyT se sensibilizează şi se transformă blastic cu apariţia unor subgrupe celulare: Ly cu memorie imunitară şi viaţă lungă (LyTCD4) şi Ly secretante de limfokine ce amplifică răspunsul imun celular, participă la formarea gra- nuloamelor şi contribuie la maturizarea imunităţii celulare (factorul de inhibiţie a migrării macrofagelor, factori chemotactici, factorul activator al Mf, interferon imun y). Mf activate eliberează Tumor Necrosis Factor cu rol în edificarea granuloamelor TB. Reacţia inflamatorie specifică antiTB are la bază instalarea **hipersensibilităţii întârziate de tip celular tip IV** secondată de **imunitatea celulară protectoare**[4, 5, 9]. Activarea celulară este implicată în leziunile tisulare, reprezentând preţul plătit pentru distrugerea germenilor intracelulari. Reacţiile extensive apar printr-o hipersensibilitate exagerată sau imunitate insuficientă. Moderarea lor se produce odată ce, paralel cu necrozele celulare, se realizează distrugerea eficientă a germenilor (cu scăderea stimulului Ag) şi intensificarea reacţiei fibrogenetice ca expresie a instalării imunităţii celulare protectoare[4, 10].

Imunitatea celulară este *protectoare* (împiedică de regulă difuziunea infecţiei primare spre forme manifeste şi complicaţii), asigură *rezistenţa faţă de suprainfecţii* BK, este *relativă* (nu exclude integral apariţia bolii în condiţii de risc), este condiţionată de persistenţa infecţiei în organism sau de noi "rapeluri" infectante. **Imunitatea umorală** în TB este prezentă sub forma elaborării de Ac faţă de Ag BK (pot constitui markeri ai infecţiei), dar încă nu s-a probat un rol de protecţia faţă de îmbolnăvire[7].

Inflamaţia TB cuprinde 3 componente: exsudaţie, necroză, proliferare cu fibrozare. **Granulomul TB** este o structură specifică care permite confirmarea TB. Conţine la interior o zonă de necroză cazeoasă (cu pH acid, săracă în nutrienţi şi 0_2 improprie diviziunii BK), 1-2 celule gigante Langhans (Mf activate multinucleate), un strat de Mf „epitelioide" activate, un strat de limfocite, iar la periferie fibroblaşti ce produc fibre de colagen (vor participa la procesele reparatorii cu fibrozarea leziunii şi cicatrizare)[10]. Granulomul TB este avascular, cu anoxie, acidoză şi produşi toxici în necroză,



ceea ce inhibă multiplicarea BK. BK sunt izolaţi şi împiedicaţi să disemineze. În evoluţia nefavorabilă, granulomul se extinde, confluează cu nodulii vecini, iar distrugerile tisulare avansează. Evoluţia favorabilă duce la distrugerea marii majorităţi a germenilor şi fibrozare (frecvent depunere de Ca^{++}). La pacienţii HIV+ deficitul imun asociază o slabă proliferare a Ly şi Mf, lipsă de formare a granuloamelor şi o diseminare sistemică necontrolată[4, 5].

4. Manifestări clinice în TB pulmonară

În funcţie de ciclul infecţiei şi al îmbolnăvirii, TB poate avea o etapă primară şi una secundară. TB determină în mare majoritate forme pulmonare, în aprox. 10% pleurezie şi în 5% TB extrapulmonară.[9, 11]

Tuberculoza primară dezvoltă aspecte tipice de „complex primar TB”: afect primar în parenchimul pulmonar, limfangită şi adenopatie hilo-mediastinală. Simptomatologia TB primare poate lipsi complet sau se poate exprima prin simptome generale şi/sau locale de diferite grade de intensitate. Impregnarea bacilară are debut şi evoluţie lentă: inapetenţă urmată de scădere ponderală (mai mult de 10%), astenie, scăderea performanţelor fizice sau şcolare la copii, stare subfebrilă prelungită, transpiraţii[9, 10]. Simptomele locale sunt fie absente, fie se manifestă prin tuse uscată >3 săptămâni rebelă la tratamente clasice. Mai rar, mai ales la sugar pot apărea: dispnee, tiraj, cornaj în adenopatiile voluminoase[9].

Simptomele nu sunt specifice, dar gruparea lor şi mai ales trenanţa lor obligă la suspicionarea unei TB şi declanşarea investigaţiilor paraclinice. Diagnosticul diferenţial al impregnării bacilare va fi efectuat cu hepatita virală, reumatismul articular acut, afecţiuni cronice de focar, malnutriţie, parazitozele intestinale, hipertiroidismul, debutul unor afecţiuni hematologice/neoplazice[4, 9, 10]. TB primară asociază şi unele fenomene asociate hipersensibilităţii imune exacerbate: eritem nodos, eritem polimorf, keratoconjunc- tivită flictenulară, nefrite, purpure hemoragice[4, 9]. TB primară se vindecă de regulă spontan cu excepţia unor forme complicate (mai ales la sugarii din focarele bacilifere necontrolate şi netratate) cu perforaţie ganglio-bronşică, atelectazie, pleurezie serofibrinoasă, bronhopneumonie cazeoasă sau cu diseminări hematogene şi TB miliară[10].

Diseminarea limfohematogenă apare în perioada primară dar se poate întâlni la orice vârstă. Diseminările micronodulare pot fi discrete sau masive, pulmonare, extra- pulmonare sau generalizate. În forma generalizată apare impregnarea bacilară cu febră înaltă septică, tuse seacă/mucopurulentă rozată, insuficienţă respiratorie, hepato-splenomegalie, ascită, iritaţie meningeală (40%), poliserozită (15%)[4, 9, 10]. Sub tratament, nodulii fie se resorb, fie se fibrozează cu persistenţa unei fibroze interstiţiale difuze. Diagnosticul diferenţial cu: septicemia cu germeni nespecifici, carcinomatoza, colageno- zele imune, iar formele cronice cu pneumoconiozele, sarcoidoza sau fibrozele de expunere (la substanţe chimice, droguri, radiaţii, „plămânul de fermier” etc.). TB miliară cronică se datorează unor diseminări hematogene discrete, pulmonare sau extrapulmo- nare: la nivelul vârfurilor pulmonare, rinichiului, corticosuprarenalei, oaselor spongioase, trompelor uterine, epididimului, prostatei, peritoneului, ganglionilor etc. Simptomatologia clinică este foarte modestă sau lipseşte. Leziunile se fibrozează cu persistenţa unor BK dormanţi cu potenţial de reactivare. Astfel se explică ftiziogeneza endogenă, cu dezvoltarea TB secundare[10, 11].



Tuberculoza secundară are următoarele caracteristici:

- Apare pe un organism sensibilizat în prealabil de către infecţia primară la un interval variabil de la infecţia primară, fie imediat (la imunodeprimaţi sau în suprainfecţiile masive), fíe în primii 1-3 ani de la prima infecţie, fie după mai mulţi ani ca o reactivare tardivă[5, 7];
- Ftiziogeneza este endogenă (prin reactivarea unor focare primare de diseminare limfo-hematogenă), exogenă (expunerea repetată la cantităţi mari de bacili) sau mixtă. Nu se asociază de adenopatii satelite.
- Vindecarea nu se produce spontan, evoluţia este cronică în puseuri şi remisiuni. Fiecare nou puseu este mai grav decât precedentul şi este grevat de riscul complicaţiilor şi al chimiorezistenţei germenilor[4, 9, 10];
- Se descriu mai multe forme anatomo-clinico-radiologice de TB pulmonară secundară: forme nodulare, forma infiltrativă, forma cavitară, tuberculomul (formă circumscrisă, încapsulată), TB endobronşică.

Taboul clinic al TB secundare pulmonare cuprinde semnele generale ale impregnării bacilare asociate de tuse (iniţial seacă apoi mucopurulentă, posibilă hemoptizie), uneori dificultate în echilibrarea unui diabet, amenoreea nejustificată, anemie, caşexie. în formele avansate, apar semnele complicaţiilor: dispnee prin insuficienţă respiratorie, pleurezie serofibrinoasă sau empiem, pneumotorace, caşexie, fibroze pulmonare extinse, bronşiectazii, amiloidoză, hipofuncţii glandulare, cord pulmonar cronic[4, 9].

5. Explorări paraclinice

Investigaţiile paraclinice utile în diagnosticul TB sunt: examenul bacteriologic, examenul histopatologic, explorările imagistice, testul tuberculinic, testul Quantiferon[4, 12, 13].

a) **Examenul bacteriologic** pentru micobacteriile TB cuprinde: **microscopia în coloraţia Ziehl-Neelsen, însămânţarea pe medii de cultură** (mediul solid Löwenstein Jensen sau medii rapide lichide Bactec), antibiograma şi metode moderne ale biologiei moleculare (Polymerase Chain Reaction - PCR)[5, 12]. Examenul bacteriologic este principala metodă pentru diagnosticul de certitudine al TB[3]. Produsele destinate examenului bacteriologic sunt: sputa expectorată spontan prin tuse (3 spute în zile diferite) sau prin metode de stimulare (cu mucolitice, "sputa indusă" după aerosoli expectoranţi hipertoni 5-10%, "spălătura bronşică"), lavajul bronhoalveolar prin bronhoscopie, lichidul pleural, pericardic sau LCR, tubajul gastric la copii mici, puroiul fistular, urina, tritu- ratul tisular bioptic, materiile fecale etc[4, 5, 9]. Identificarea speciilor este dificilă şi costisitoare şi necesită laboratoare de referinţă pentru culturi pe medii speciale, teste enzi- matice şi de serodiagnostic, cromatografie, PCR[12].

b) **Examenul histopatologic** este a doua investigaţie ce permite confirmarea TB prin evidenţierea granuloamelor specifice. Biopsia va fi efectuată fie prin endoscopii (fibrobronhoscopia, pleuroscopia, gastroscopia, recto-colonoscopia, artroscopia, laparo-scopia, cistoscopia), fie chirurgical.

c) **Investigaţia imagistică** (radiografie, CT, ecografía) este utilă în diagnosticul TB pulmonare şi extrapulmonare. Are o sensibilitate înaltă, dar specificitate joasă. Radiografia oferă criterii solide în TB pulmonară neconfirmată bacteriologic şi este utilă în screening-ul persoanelor cu risc sau a contacţilor[3, 4].



d) **Intradermoreacţia la tuberculină** (IDR2PPD) este utilizată ca metodă convenţională pentru depistarea infecţiei bacilare (testul este un marker al infecţiei naturale sau vaccinale, dar nu certifică boala). IDR2PPD este utilizat în scop diagnostic în suspiciunea infecţiei TB la copiii simptomatici sau la cei din focarele TB cu ocazia anchetei epidemiologice, la pacienţii cu infecţie HIV, la copiii ce intră în centrele de plasament sau cămine şi pentru aprecierea eficienţei vaccinării BCG[3].

Reacţia pozitivă este reacţia inflamatorie/induraţia >10 mm ce apare la 72 ore de la injectare. Induraţia este reliefată, eritematoasă, delimitată net de tegumentul normal. Convenţional se admite că la persoanele imunocompetente: **reacţia <9 mm** semnifică alergie postvaccinală BCG sau infecţie cu micobacterii atipice; **reacţia moderată 10-17 mm,** sugerează infecţia cu BK sau bovis, iar **reacţia intensă, >18 mm** (hiperergia), cu/fără ulceraţii, flictene, nu semnifică neapărat TB activă, ci doar probabilitatea unei infecţii cu risc crescut de evolutivitate a leziunilor[3]. **Reacţia negativă** (anergia) reprezintă lipsa de răspuns la PPD şi poate fi întâlnită în mai multe situaţii: organismul testat este neinfectat; organismul este infectat în faza antealergică; organismul este infectat, dar se află sub incidenţa unor condiţii anergizante (tratament de durată cu cortizonice sau citostatice, radioterapie, boli infecţioase anergizante, neoplazii, hemopatii maligne, sarcoidoză, insuficienţă renală şi dializă cronică, diabet zaharat, intervenţii chirurgicale recente, lăuzia, vârste înaintate, caşexia, TB gravă ("anergie pozitivă"), miliara TB.

e) **Quantiferon TB Gold** (QFT-G) şi T-SPOT TB sunt teste IGRA ("Interferon Gama Releasing Assay") ce măsoară valoarea interferonului imun (IFN-y) eliberat de limfocitele activate la persoanele sensibilizate de prezenţa infecţiei. Teste IGRA sunt utile în diagnosticul infecţiei şi auxiliar pentru TB boală[5]. Examenul bacteriologic şi radiografia sunt însă absolut necesare pentru diferenţierea între infecţia TB latentă şi boala activă. Avantajul faţă de testul PPD îl constituie faptul că testul nu dă rezultate pozitive la cei cu BCG recent sau la infecţiile MNT. Dezavantajele QFT-G: rezultate fals negative în 20% (la imunodeprimaţi), este scump, datele sunt limitate la copiii <17 ani, la contacţii recenţi ori cu imunodeficienţe majore[3, 13]. În absenţa bolii, la un test pozitiv se va efectua chimioprofilaxie la persoanele cu risc crescut. În caz de QFT-G negativ, dar cu contact recent cu pacienţi baciliferi - se va repeta testul >8-10 săptămâni. Pacienţii <5 ani sau imunodeprimaţi, cu contact recent cu baciliferi şi QFT negativ, aflaţi în "fereastra de anergie" necesită chimioprofilaxie şi un control clinic, radiologic, bacteriologic pentru excluderea bolii[13].

6. Diagnosticul tuberculozei

Criteriile diagnosticului în TB primară[4, 5, 9]**:**

- **Epidemiologic** - contact cu o sursă baciliferă şi prezenţa factorilor de risc de scădere a imunităţii;
- **Clinic** - sindrom de impregnare bacilară, tuse, dispnee, anemie (simptomele pot lipsi);
- **Examenul radiografic** - adenopatie hilo-mediastinală. În formele complicate congestii perifocale sau atelectazii prin compresii bronşice şi perforaţii gangliobronşice, posibile diseminări hematogene miliare;
- **IDR2PPD** frecvent pozitiv (negativ în perioada antealergică sau la pacienţii imunodeprimaţi);



- **Examenul bacteriologic** pentru BK este rar pozitiv. Va fi efectuat din sputa indusă, lavajul gastric matinal, din aspiratul bronhoalveolar bronhoscopic (în perforaţia gangliobronşică, miliară sau la HIV+)[1];
- Excluderea altor cauze de adenopatii (hemopatii maligne, sarcoidoză, infecţii nespecifice, tumori);
- **Proba terapeutică pozitivă** sub medicaţie antiTB[2, 3, 4].

Criteriile diagnosticului în TB secundară:

- **Clinic -** impregnare bacilară accentuată, tuse trenantă, hemoptizie, simptomele complicaţiilor;
- **Examenul radiologie -** leziuni polimorfe, situate predominat în regiunile apicale şi dorsale bilateral, asimetric, neomogene: opacităţi nodulare, infiltrative nesistematizate sau cavităţi în diferite stadii de evoluţie, cu remanieri fibroase, asociate de sechele primare şi semnele unor complicaţii (pleurezie, pneumotorace, bronşiectazii, diseminări bronhogene şi hematogene, retracţii). Dinamica radiologică este lentă (atât spontan, cât şi sub tratament), evoluţia este staţionară sub antibioticele nespecifice şi favorabilă sub antibioticele antiTB. Vindecarea sub tratament se realizează frecvent cu sechele fibroase[4, 5, 9].
- **Examenul bacteriologic** este de regulă pozitiv din sputa spontană sau sputa indusă.

Diagnosticul asocierii morbide HIV/SIDA. Pacienţii HIV+ au un risc de 20-30 ori mai mare de îmbolnăvire pentru TB, faţă de cei HIV negativi. TB accelerează evoluţia naturală a infecţiei HIV. Conform Protocolului de Colaborare între Comisia Naţională de luptă Anti-SIDA şi PNCT, vor fi testate HIV toate cazurile de TB pulmonară şi extrapulmonară (după consiliere prealabilă). Toţi pacienţii infectaţi HIV vor fi investigaţi bacteriologic pentru BK şi radiologie în scopul depistării precoce a TB[3].

Diagnosticul TB extrapulmonare se află în responsabilitatea specialistului de organ, fiind susţinut în special de examenul histopatologic sau bacteriologic. Diagnosticul TB extrapulmonare este dificil şi necesită excluderea altor patologii de către medicii din specialităţile implicate. În localizările multiple dintre care cel puţin una pulmonară, primează diagnosticul de TB pulmonară[3].

Cele mai frecvente localizări extrapulmonare ale TB sunt: pleurezia, limfadenita TB, TB osteo-articulară, TB uro-genitală, pericardita, TB peritoneală, TB gastro-intestinală, laringita TB, TB oculară, TB otică, TB corticosuprarenalei (cu boală. Addison), TB cutanată, meningita TB (cu sau fără TB miliară).

7. Complicaţiile tuberculozei

Complicaţiile TB pulmonare sunt numeroase în absenţa diagnosticului precoce şi al tratamentului. Cele mai importante complicaţii sunt: hemoptizia, pneumotoracele spontan, pleurezia serofibrinoasă şi empiemul TB, bronşiectaziile, supuraţiile secundare cu floră nespecifică sau fungi (aspergiloame intracavitare), tulburările endocrine (insuficienţa corticosuprarenală cronică, hipofuncţia tiroidiană şi gonadică), tulburările metabolice prin inflamaţie cronică şi diseminări sistemice (tulburări hepatice, renale, nervoase, anemie, caşexie etc.), insuficienţa respiratorie şi cordul pulmonar cronic.[4, 7, 11]

Hemoptizia este eliminarea sângelui pe nas sau pe gură din căile respiratorii sau plămâni. Poate să apară atât în TB primară (perforaţii gangliobronşice, cazeificarea afec-



tului primar, pneumonie cazeoasă), cât mai ales în TB secundară infiltrativă şi cavita- ră. Debutul este brusc fără prodroame, iniţial senzaţie de căldură retrosternală, apoi gâlgâieli, tuse şi evacuarea sângelui spumos, sărat pe nas sau pe gură, însoţit de anxietate, uneori dispnee, hipotensiune, paloare prin anemie sau şoc hemoragie. Hemoptizia se repetă şi se termină lent cu spute hemoptoice cu sânge brun. Bolnavul este anxios, pletoric (posibil HTA asociată) sau palid, raluri bronşice ronflante, subcrepitante şi crepitante supraadăugate leziunilor preexistente[4, 8, 10]. Tratamentul hemoptiziei este de urgenţă, cu internare în secţie de pneumologie sau ATI:

- Repaus fizic, vocal, psihic, poziţie semişezândă sau în decubit lateral pentru uşurarea expectoraţiei[4, 10].
- Interzicerea alimentelor fierbinţi; o alimentaţie uşoară semilichidă, rece, va fi permisă după câteva ore.
- Pungă cu gheaţă pe torace, tratament etiologic (antiTB, hipotensor, antibiotice nespecifice).
- Antihemoragice: vitamina K, etamsilat, adrenostazin, vitamina C, calciu gluconic, cortizonice, aport de factori de coagulare prin sânge sau plasmă proaspătă[4, 10].
- În hemoptiziile mari: tratament bronhoscopic sau chirurgical. Bronhoscopia permite: cauterizarea zonei hemoragice, aspirarea secreţiilor stagnante vâscoase ce produc atelectazii şi suprainfecţii, irigare cu soluţii saline îngheţate, hemostatice (trombină, vasoconstrictoare - adrenalină, bureţi de gelatină "Gelfoam" sau fibrină), Laser coagulare, electrocauterizare, tamponament cu pense, compresie cu tub metalic rigid sau sonda cu balonaş, inserţia de tub endotraheal cu dublu lumen[8, 14].

Pneumotoracele (PTX) se datorează perforaţiei în pleură a unui focar cazeos subpleural sau a unei caverne superficiale. Poate fi PTX închis (comunicarea bronho- pleurală se închide spontan), deschis (breşa este largă, persistentă) sau cu "supapă" (aerul intră în cavitatea pleurală în inspir şi nu mai iese în expir). Clinic apare junghi toracic, tuse seacă, dispnee, hipersonoritate pulmonară cu absenţa murmurului vezicular, iar radiologie imagini de hipertransparenţă între peretele toracic şi pleura viscerală (plămânul cu diferite grade de colabare), fără desen pulmonar vascular. În plămân se pot evidenţia leziuni sugestive pentru TB. Tratamentul PTX poate fi conservativ medical (PTX mic, parţial, închis) cu tratament etiologic, repaus şi antitusive. PTX mare, cel cu leziuni pulmonare vechi scleroase sau cu empiem necesită tratament chirurgical: pleurotomie minimă cu drenaj aspirativ continuu sau toracotomie cu fistulectomie sau decor- ticare şi drenaj sau rezecţii pulmonare în leziunile extinse[5, 7, 9, 10].

Pleurezia TB poate fi serofibrinoasă sau empiem. Debutul este insidios cu impregnare bacilară şi tuse sau acut cu sindrom pleural tipic (junghi toracic, tuse seacă, febră); dispneea apare ulterior în funcţie de creşterea lichidului. Obiectiv se evidenţiază matitate/submatitate bazală delimitată superior de o linie oblică în sus şi în afară asociată cu frecătură pleurală şi diminuarea până la abolire a murmurului vezicular, uneori suflu pleuretic. Examenul radiografie: opacitate omogenă în sinusul costo-dia- fragmatic, cu contur supero-intern concav. Pleurezia TB este de regulă unilaterală. În colecţiile masive opacitatea este intensă cuprinzând întreg hemitoracele cu împingerea mediastinului de partea opusă. CT este recomandată în formele închistate şi în empiem[4, 7, 9].



Diagnosticul pozitiv al pleureziei serofibrinoase TB:

Criterii de certitudine: prezenţa BK la microscopie/cultură/PCR în spută, lichidul pleural sau în biopsia pleurală percutană, prin toracoscopie sau toracotomie. Examen histopatologic evidenţiază granuloame TB specifice în prelevatele pleurale obţinute prin puncţie biopsie pleurală, toracoscopie sau toracotomie[4, 7, 15].

Criterii de probabilitate[4, 7, 9]:

- Vârsta tânără <40 de ani; antecedente personale de TB pulmonară sau contaminare recentă cu BK;
- Context clinico-radiologic pentru TB activă. IDR2PPD pozitiv sau care devine pozitiv după tratament;
- Exsudatul pleural: lichid clar, bogat în Ly (>75%), sărac în celule mezoteliale <2,5%, glicopleurie <80 mg%, ADA adenozin-deaminaza >70 U/L, γIFN crescut >2 U/ml, lizozim pleural/lizozim plasmatic >2;
- Evoluţie favorabilă sub tratament strict antituberculos, vindecare cu sechele fibroase.

8. Tuberculoza extrarespiratorie

TB ganglionară secundară afectează de regulă un grup ganglionar, predominant cel laterocervical unilateral, dar şi axilar, inghinal sau profund. Iniţial ganglionii sunt moi apoi determină periadenită, iau aspect pseudotumoral, se află în diferite stadii de evoluţie, ulterior colicvează şi fistulizează la piele. Prin orificiile fistulare se poate elimina cazeum (BK+). În timp fistulele se închid spontan, determină cicatrice, retractile şi determină un aspect de „gât scrofulos”[7, 8, 10, 11]. IDR2PPD este pozitiv. Examenul bacteriologic din puroiul fistular este pozitiv în aproximativ 50% pentru BK sau *M. bovis*. Examenul histopatologic din piesa de excizio-biopsie evidenţiază granuloame TB şi permite diferenţierea de adenite nespecifice, mononucleoză sau infecţie HIV (nu abce- dează, reacţii serologice), lues, bruceloză, actinomicoză, limfoame, leucemii, metastaze tumorale, sarcoidoză (granuloame epitelioide necazeificate), tumori benigne/maligne salivare. Tratamentul este mixt cu regimuri standard de antibiotice antiTB şi tratament chirurgical[10, 11].

Afectarea TB a SNC se produce prin diseminări hematogene a germenilor la nivelul plexurilor coroide, în substanţa subcorticală (meningită/encefalită), la nivelul măduvei (mielită) sau mai rar cu formarea unui tuberculom cerebral. Clinic debutul este lent, insidios cu impregnare bacilară, hipertensiune intracraniană (cefalee, vărsături, convulsii, tulburări de conştienţă, comă), semne neurologice: durere, fotofobie, contractură, semne de focar. LCR este clar, hipertensiv, uşor xantocrom, cu văl fibrinos; ex. bacteriologic rar pozitiv (10-20% M, 50-80% cultura, PCR diagnostic rapid)[7]. Examenul bacteriologic va fi efectuat şi pentru flora nespecifică, iar la HIV+ şi imunodeprimaţi se vor face şi examinări micologice, teste pentru criptococ sau toxoplasma. Examenul citologic relevă >75 Ly, examen biochimic: proteine >200-300 mg%, glucoza <60 mg%, pH scăzut, reacţia „la triptofan” intens pozitivă, QFT-G pozitiv[16]. BK va fi căutat în spută, iar ex. oftalmoscopic arată tuberculi coroidieni sau edem papilar. Radiografia pulmonară prezintă în >50% leziuni de TB, mai ales miliară. TC poate evidenţia semne de edem cerebral sau tuberculoame[4, 10, 11].



TB osteoarticulară se manifestă mai frecvent sub forme mixte osteo-articulare, la nivelul articulaţiilor mari suprasolicitate sau supuse unor mici traumatisme (articulaţii sacroiliace, coxofemurale, ale coloanei vertebrale „Morb Pott", genunchi, gleznă)[5]. Simptomele constau în durere maximă într-un punct fix, exacerbată de presiune şi mişcare, predominent nocturnă ce iradiază la nivelul nervilor, cedează la repaus şi la imobilizare[4, 11]. Semnele celsiene sunt prezente: tumefiere prin edem articular şi periarticular, tegumente palide, insuficienţă funcţională şi poziţii antialgice vicioase, hipotrofie musculară. În formele avansate apar fistule sau abcese osifluente prin care se scurge cazeum gălbui (BK +)[10, 17]. Examenul radiologie sau TC evidenţiază osteoporoză locală, distrugerea compactei osoase, zone de necroză cu cavităţi relativ bine delimitate, cu sechestre în interior, modificări ale spaţiului articular cu îngustare, distrugerea cartilajului articular, lichid articular în exces, subluxaţii, deplasări, fracturi, îngroşarea capsulei articulare, tumefierea părţilor moi, tardiv abcese para-articulare[17]. IRM este util în formele incipiente şi profunde unde accesul la recoltarea produselor pentru ex. bacteriologic sau histopatologic este limitat. Ex. bacteriologic: BK din abcesul fistulizat sau puncţie articulară poate fi pozitiv, PCR fiind foarte utilă[5, 17, 18]. Examenul histopatologic: biopsia de sinovială sau din sechestrele osoase evidenţiază granuloame TB şi permite diagnosticul diferenţial cu osteomielita şi osteoartrita, reumatismul articular acut sau cronic, traumatismele osteoarticulare, tumorile maligne, chisturile osoase şi malformaţiile congenitale, luesul[4, 11, 18]. Tratamentul cuprinde antibiotice antiTB în regimuri standard ca şi în alte forme de TB. Tratamentul chirurgical este recomandat în formele cu abcese reci osifluente, fracturi patologice cu compresiuni şi pentru corecţia unor anchiloze, deformări.

TB urogenitală. TB aparatului urinar evoluează cu simptome: polakiurie mai ales nocturnă, leucociturie şi hematurie microscopică, piurie cu urine tulburi, durere pre- şi postmicţională, tenesme vezicale. **TB genitală** la bărbaţi determină frecvent orhiepididimită, iar la femei anexite +/- piosalpinx, abcese ovariene şi sechele tubare/uterine cu sterilitate, sarcini extrauterine sau avorturi habituale. Ecografia şi urografia IV arată în TB renală un rinichi mai mic, cu contur neregulat, uneori cu calcifieri, leziuni pielocaliceale (ulceraţii papilare, papile balonizate, alungite sau amputate, cu stricturi prin fibroze, caverne parenchimatoase, iar bazinetul cu ulceraţii/stricturi la joncţiunea pielo- ureterală cu dilatare şi hidronefroză[4, 11, 19]. În faze avansate există retracţii mutilante ale rinichiului ("rinichi mic mastic" mut urografic), ureterul este dilatat şi alungit, sinuos, hipertrofie pentru învingerea unor stenoze subiacente, reflux vezico-uretral, vezica urinară mică, scleroasă; prostata poate prezenta cavităţi[4, 7, 11]. Este utilă completarea examenului cu echografie scrotală sau intravaginală la femei. Cistoscopia permite recoltarea de biopsii pentru ex. histopatologic şi diferenţierea de tumori. Examenul bacteriologic repetat din urină poate evidenţia BK (PCR este recomandată), iar urocultura pentru flora nespecifică este negativă[19, 20]. Tratamentul TB urogenitale se va efectua cu regimuri standard de antibiotice antiTB şi asociat tratament chirurgical în formele complicate (cu rinichi sau testicul complet distruse)[11, 20].

TB digestivă se localizează predominant în regiunea ileo-cecală, dar poate afecta orice segment digestiv. Examenul clinic relevă dureri abdominale vagi, postprandial



sau dureri vii în cazul ocluziei intestinale (prin bride/stenoze), tulburări de tranzit (constipare +/- diaree), palparea unor mase abdominale, posibil ascită, hepatomegalie, degete hipocratice, caşexie, adenopatie mezenterică, scaune patologice cu mucus, material cazeos şi sânge, fistule peritoneale[4, 10, 11]. Cultura pentru BK este pozitivă din mucoasa digestivă, ganglionii mezenterici sau materiile fecale. Investigaţia de elecţie este rectocolonoscopia cu ex. histopatologic din biopsie, cu evidenţierea de granuloame specifice (în submucoasa intestinală, cu tendinţă la confluare). Diagnosticul diferenţial va fi efectuat cu boala Crohn (granuloame fără necroză cazeoasă, mici, la nivelul mucoasei, fără confluare), tumorile intestinale, rectocolita ulcero-hemoragică, polipoza intestinală sau sarcoidoza digestivă[8, 11, 20].

TB peritoneală poate îmbrăca forma adezivă fibroplastică cu constipaţie, abdomen escavat, dureros, cu "coarda mezenterului" şi complicaţii ocluzive frecvente sau forma ascitică cu balonare, matitate cu concavitatea superioară ce ulterior se închistează.[10, 11] Echografia şi TC abdominală evidenţiază ascita şi îngroşările peritoneale.[7] Lichidul peritoneal obţinut prin paracenteză este un exsudat clar, fibrinos, uneori hemoragic/chiliform, bogat în Ly. BK este pozitiv mai ales în cultură. Laparoscopia sau laparotomia relevă noduli miliari pe epiploon cu ex. histopatologic pozitiv (granuloame TB). Tratamentul TB digestive este mixt antibiotic cu droguri antiTB şi chirurgical (în ocluzii şi forme tumorale)[7, 8, 11].

9. Tratamentul tuberculozei

Scopul tratamentului în TB este vindecarea pacienţilor, reducerea riscului de recidive, prevenirea deceselor, prevenirea instalării chimiorezistenţei, prevenirea complicaţiilor, limitarea răspândirii infecţiei (tabelul 5.1).

Tabelul 5.1. Principiile tratamentului corect cu antibiotice în TB[3, 4, 8]:

- Administrarea antibioticelor după stabilirea unui diagnostic precis şi înregistrarea TB în evidenţa activă;
- Tratament în regimuri standardizate (cu cel puţin 4 antibiotice antiTB la cazurile noi şi 5 la recidive);
- Terapie etapizată (regimuri bifazice): faza de atac zilnică regim 7/7 (intensivă cu 4-5 droguri) urmată de faza de continuare (regim intermitent 3/7 cu 2-3 droguri);
- Tratament regulat pe toată perioada de 6 - 8 - 12 luni (în funcţie de forma de boală) iară omisiuni de prize;
- Individualizarea terapiei numai în: chimiorezistenţă, MNT, reacţii adverse majore, boli asociate şi interacţiuni medicamentoase, la gravide (înlocuirea Streptomicinei cu Etambutol);
- Gratuitatea tuturor mijloacelor terapeutice pentru toţi bolnavii de TB;
- Tratament sub directă observaţie pe toată durata tratamentului; doza unică matinală, dozare pe kg/corp;
- Reevaluare periodică a funcţiei hepatice, renale, audiogramă.

Clasificarea medicamentelor antituberculoase:

- *Medicamente antituberculoase de primă linie* (esenţiale) - izoniazida **(H),** rifampicină **(R),** pirazinamidă (Z), etambutol (E), streptomicina (Sm). Aceste medicamente au acţiune bactericidă, capacitate de sterilizare, capacitate de a preveni instalarea chimiorezistenţei[3, 22] (tabelul 5.2).



Tabelul 5.2. Medicamentele antiTB esenţiale, mod de acţiune, forme de prezentare, cale de administrare, dozaj în funcţie de ritmul de administrare [3, 22]

Medicamentul	**Forma de prezentare**	**Mod de acţiune**	**Cale de administrare**	**Ritm de administrare**	
				7/7 (mg/kg)	3/7 (mg/kg)
Izoniazida (H)	tb. de 100 mg şi 300 mg; sol. apoasă (100 mg/ml)	bactericid	oral/i.m.	5 (4-6)	10 (8-12)
Rifampicina (R)	cps. de 150, 300 mg	bactericid	oral	10 (8-12)	10 (8-12)
Etambutol (E)	tb. de 400 mg, cps de 250 mg	bacteriostatic	oral	15 (15-20)	30 (25-35)
Streptomicina (SM)	sol. apoasă, fiole de 1 g	bactericid	i.m., i.v.	15 (12-18)	15 (12-18)
Pirazinamida (Z)	tb. de 500 mg	bactericid	oral	25 (20-30)	35 (30-40)

- *Medicamente de rezervă* (linia a II-a) sunt recomandate în MDR TB şi XDRTB 1, 2, 3, 22 (tabelul 5.3).

Tabelul 5.3. Grupuri de antibiotice antiTB recomandate în MDRTB [22]

Grupul 1 (medicamente orale de linia I)	Pirazinamida (Z), Etambutol (E), Rifabutin (Rfb)
Grupul 2 (injectabile):	Kanamicină (Km), Amikacină (Am), Capreomicină (Cm), Viomicină (Vm), Streptomicină (Sm)
Grupul 3 (fluoroquinolone):	Levofloxacin (Lfx), Moxifloxacin (Mfx), Ofloxacin (Ofx)
Grupul 4 (bacteriostatice orale de linia a IIa):	Acid ParaAminoSalicilic (PAS), Cicloserină (Cs), Terizidon (Trd), Etionamidă (Eto), Protionamidă (Pto),
Grupul 5 (neomologate, cu rol încă neclar în MDRTB):	Clofazimină (Cfz), Linezolid (Lzd), Amoxicilin/Clavulanat (Amx/Clv), Thioacetazonă (Thz), Imipenem/Cilastatin (Ipm/Cln), doze mari de Izoniazidă (16-20 mg/kgc/zi), Claritromicină (Clr)

Tratamentul TB în situaţii speciale[3, 5, 22]

Meningita TB - tratamentul antibiotic se prelungeşte la 9-12 luni, etambutolul va fi înlocuit cu Sm. Se asociază corticoterapie 1 mg/kg/zi 2 luni pentru diminuarea inflamaţiei exsudative şi a proliferărilor fibroase ce pot duce la sechele neurologice[3, 4, 5]. În **pericardita TB** se asociază corticoterapie 0,5 mg/kg/zi primele 2 luni apoi se descreşte doza[5].

TB osteoarticulară - tratamentul se prelungeşte la 12 luni şi se asociază tratament ortopedic/chirurgical;

TB ganglionară - tratamentul va fi prelungit la 9-12 luni; după caz tratament chirurgical asociat;

Silicotuberculoza - tratamentul se prelungeşte la 9-12 luni, datorită penetrării dificile a medicamentelor la nivelul parenchimului pulmonar fibrozat şi a funcţionării defectuoase a Mf[9].

TB şi bolile hepatice - H, R şi Z au efecte hepatotoxice mai ales la pacienţii cu afecţiuni preexistente sau alcoolism cronic. Dacă în timpul tratamentului apare cito- liza hepatică (TGO, TGP >5 ori la pacient asimptomatic, sau >3 ori la pacientul simptomatic) se întrerupe tratamentul antiTB până la normalizarea probelor hepatice. Terapia include HRSE şi se prelungeşte la **9- 12** luni[3, 11, 18]. În **TB asociată cu sarcina** se exclude SM (este ototoxică pentru făt). Tratamentul este permis şi în perioada alăptării.



Tabelul 5.4. Categorii de tratament în funcţie de forma de boală [3]

Regim	Formă de TB	Asociere de medicamente	
		Faza de atac 7/7	**Faza de continuare 3/7**
I	- Pulmonară, caz nou - Extrapulmonară, caz nou	2 HRZE sau 2 HRZS Obs: la cazurile cu frotiu pozitiv la T_2: 3 HRZE (S)	4 HR Obs: la cazurile severe, faza de continuare se prelungeşte la 8-12 luni
II	Pulmonară M+ la prim retratament - Recidive la cazuri la care nu s-a confirmat o chimiorezistenţă Recidive la cazuri la care nu s-a confirmat o chimiorezistenţă - Eşec al tratamentului iniţial - Tratament după abandon	2 HRZSE + 1 HRZE Obs: sunt necesare ABG fiabile preterapeutic şi la cazurile încă pozitive la T_3	5 HRE Obs: la cazurile severe, faza de continuare se prelungeşte la 12 luni
Individualizat	- Cazuri de TB MDR/XDR - Reacţii adverse severe la medicamente de linia I - Mono-/polirezistenţe - Mycobacterioze atipice	Pentru această categorie sunt recomandate regimuri individualizate (se vor derula prin centrele de chimiorezistenţă naţionale şi DPF teritoriale după ABG fiabile). Tratamentele vor fi prelungite după caz la 18-24 luni	

H - Izoniazidă; R - Rifampicină; Z - Pirazinamidă; S - Streptomicină; E - Etambutol

În **TB asociată cu infecţia HIV** dacă se utilizează medicamente antiretrovirale noi (inhibitori de proteaze, inhibitorii revers-transcriptazei non-nucleozidice) care nu prezintă interacţiuni potenţiale cu Rifampicina se vor asocia cele două terapii 12 luni (dacă există interacţiuni se va amâna tratamentul antiretroviral);

Micobacteriozele se tratatează individualizat pe baza ABG, 6-12 luni după negativarea culturilor[3, 4];

Cazurile MDR TB se internează în Centrele de tratament al TB chimiorezisten- te din Bucureşti şi Bisericani (judeţul Neamţ) sau în unităţile autorizate să efectueze tratamente cu medicamente de linia a II-a.

În faza de atac (8 luni) se vor administra 4 medicamente la care germenii sunt sensibili sau minim 3 care nu au fost încă administrate bolnavului, până la sosirea ABG. Schema va cuprinde medicamente din grupul 1-5 în ordine ierarhică bazată pe eficienţă (Z+ FQ+1 medicament injectabil de linia a Ha +Eto/Pto+Cs/PAS). în faza de continuare se administrează oral 4 medicamente la care sensibilitatea este păstrată. Durata tratamentului este 18 luni după conversia în cultura cu măsuri adjuvante de tratament chirurgical, suport social şi psihologic[3].

Depistarea pasivă a TB (prin simptome) revine atât medicilor din reţeaua de asistenţă medicală primară, cât şi celor de diverse alte specialităţi. Pacienţii care se prezintă din proprie iniţiativă la medic şi care prezintă tuse seacă sau slab productivă, însoţită de subfebrilitate, astenie fizică, inapetenţă, paloare, transpiraţii nocturne, insomnie, nervozitate, scădere ponderală, simptome cu o vechime de 2-3 săptămâni trebuie consideraţi ca potenţiali bolnavi de TB = suspect TB; cazurile se dirijează către



Dispensarele de pneumoftiziologie (DPF) teritoriale, unde vor fi investigaţi pentru precizarea diagnosticului[3, 22].

Cazul de TB este bolnavul cu TB confirmată bacteriologic sau histopatologic sau bolnavul neconfirmat, dar la care medicul pneumolog decide începerea tratamentului antiTB (pe baza unor argumente clinice, epidemiologice, imagistice, bioumorale).[3] **Declararea TB este obligatorie** către DPF teritorial în raza căruia domiciliază bolnavul. Medicii de familie vor contribui la depistarea cazurilor, identificarea contacţilor, investigaţii, tratamentul ambulator şi la ancheta epidemiologică[1, 3, 22].

Depistarea intensivă a TB în vederea diagnosticului precoce constă în identificarea suspecţilor prin control clinic repetat, urmată de evaluarea acestora prin examen bacteriologic al sputei pentru BK şi examen radiologie; este responsabilitatea serviciilor de asistenţă medicală primară, a medicilor şcolari, a medicilor care asigură supravegherea stării de sănătate a angajaţilor, a medicilor specialişti care au în îngrijire grupuri de risc pentru TB, reţeaua de asistenţi comunitari, mediatori sanitari etc[1, 2, 3, 22]. Depistarea intensivă se adresează următoarelor grupuri vulnerabile pentru TB: contacţii bolnavilor de TB, pauperii extremi, persoanele iară adăpost, asistaţii social, infectaţii HIV/SIDA, utilizatorii de droguri, populaţia din penitenciare/instituţii corecţionale, persoanele spitalizate în unităţi de psihiatrie, cazurile de neoplasm, diabet zaharat, hepatită cronică sau ciroză cu virus B sau C cu tratamente specifice, persoanele care urmează tratamente imunosupresive pentru diverse afecţiuni, transplantaţii de organe şi cola- genoze tratate cu imunodepresoare (anti-TNF alfa), etilicii cronici, personalul care lucrează în unităţile sanitare, muncitorii expuşi noxelor coniotice şi de pe şantierele de construcţii, cei cazaţi în dormitoare comune, navetişti, persoanele din cămine de bătrâni, din căminele spital, pacienţii hemodializaţi[1, 2, 3].

Bibliografie

1. WHO 2006 - The Global Plan to Stop TB (2006-2015), www.stoptb.org;
2. Global Tuberculosis Report 2012, www.who.int;
3. Programul Naţional de Control al Tuberculozei 2013 - 2017;
4. Jimborean Gabriela, Edith Simona Ianosi, Comes Alexandra - Pneumologie, Tuberculoza pulmonară şi extrapulmonară, Ed University Press, 2012
5. Sotgiu G, Lange C, Migliori GB, Bossink A - Pulmonary TB Extrapulmonary TB in Respiratory Medicine, ERS Handbook, First Ed. 2010; 200-211
6. Griffith DE, Aksamit TA, Brown-Elliott B et al - American Thoracic Society Guidelines: Diagnosis, Treatment and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases, Am. J. Respiratory and Criticai Care Medicine, 2007; 175: 367-417
7. Hopewell PC, Kato-Maeda M - Tuberculosis, in Murray and Nadel's Texbook of Respiratory Medicine Fifth edition 2010, Elsevier Sounders, 754-793
8. Jimborean Gabriela, Edith Simona Ianosi - Tuberculoza. Micobacteriozele atipice. Elemente de diagnostic şi tratament. Ed. Univ. Petru Maior, Târgu Mureş, 2004
9. Corlan Emil - Tuberculoza pulmonară în Pneumologie sub redacţia Miron Alexandru Bogdan, Ed. Universitară Carol Davila, 2008; p: 133-166;
10. Moisescu Virgil (ed) - Tratat de ftiziologie, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977;
11. Didilescu Cristian - Tuberculoza extrarespiratorie în Pneumologie sub redacţia Miron Alexandru Bogdan, Ed. Universitară, Carol Davila 2008;167 - 172;
12. WHO - Diagnostic in Tuberculosis, Fact Sheet No. 104: Geneva: WHO/2012;



13. Cummings KJ, Smith TS, Shogren ES, Khakoo R et al - Prospective comparison of TST and QuantiFERON-TB Gold for the detection of latent tuberculosis infection among healthcare workers in a low-incidence setting. Infection Control & Hospital Epidemiology 2009 Nov; 30(11):1123-1126;
14. Gelfoam - absorbable gelatin sponge, 2012 www.pfizer.com;
15. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA - Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006, Chest 2007; 131(3):880;
16. Kosters K, Nau R, Bossink A et al - Infection, Epub 2008 Jan 12; 36(6):597-600.
17. Anil K Jain, Santosh Kumar Jena, MP Singh - Evaluation of clinico-radiological, bacteriological, serological, molecular and histological diagnosis of osteoarticular tuberculosis, Indian Journal of Ortopedics 2008; 42/2, 173-177;
18. Tuli SM - General principles of osteoarticular tuberculosis, Clin Orthop Relat Res 2002 May;(398):l 1-9
19. British Thoracic Society Standards of Care et al. Guidelines for the prevention and management of M. tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. Thorax *2010;* 65:557-570
20. Davies PD, Barnes PF, Gordon SB - Clinical Tuberculosis 4th ed Hodder Education Group, London, 2008;
21. Devarbhavi H - Antituberculous drug-induced liver injury: current perspective Trop Gastroenterol 2011;32(3):167-74;
22. Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programmes (4th ed.) WHO http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf.



6. TROMBEMBOLISMUL PULMONAR

Elisabeta Bădilă

Trombembolismul venos (TEV) cuprinde tromboza venoasă profundă (TVP) şi embolia pulmonară (EP). Embolia pulmonară constă în ocluzia acută a uneia sau mai multor ramuri ale arterelor pulmonare. Embolul este reprezentat cel mai adesea de un tromb cu originea la nivelul sistemului venos profund al membrelor inferioare sau bazinului, mult mai rar la nivelul venelor membrelor superioare sau al cavităţilor cardiace drepte. În această situaţie vorbim despre trombembolismul pulmonar (TEP), cea mai severă formă de prezentare a trombozei venoase profunde. Embolii pot fi însă şi non- trombotici: grăsoşi, gazoşi, cu lichid amniotic, tumorali, septici, corpi străini.
Trombembolismul pulmonar reprezintă o condiţie clinică cu potenţial letal în faza acută, în special în primele ore de la producerea acestuia. La pacienţii care supravieţuiesc evenimentului, recurenţa emboliei pulmonare şi decesul pot fi prevenite printr-un diagnostic corect şi o terapie adecvată.

Trombembolismul pulmonar poate fi *acut*, situaţie în care embolul este situat central în lumenul vascular şi vasul ocluzat apare amputat, sau *cronic*, dacă embolul este excentric, tapetează peretele vascular, reduce diametrul arterial cu mai mult de 50% sau trombul pare recanalizat. Trombembolismul pulmonar este considerat *central* dacă afectează trunchiul arterei pulmonare, arterele pulmonare principale dreaptă şi stângă şi arterele lobare şi *periferic* dacă implică zonele segmentare şi subsegmentare. Majoritatea emboliilor pulmonare sunt multiple şi afectează mai frecvent arterele lobare inferioare decât cele lobare superioare. Vorbim despre TEP *masiv* când sunt implicate ambele artere pulmonare sau pacientul este instabil hemodinamic.

Epidemiologie

Epidemiologia TEP este dificil de stabilit deoarece acesta poate rămâne asimptomatic sau poate fi descoperit accidental; pe de altă parte, prima formă de manifestare a bolii poate fi moartea subită sau diagnosticul se stabileşte post-mortem la necropsie[1]. Netrataţi, aproximativ o treime dintre pacienţii care supravieţuiesc episodului iniţial decedează prin recurenţa emboliei. Embolia pulmonară reprezintă adesea complicaţia cea mai gravă a TVP, astfel încât majoritatea datelor epidemiologice sunt obţinute din studii care au urmărit trombembolismul venos în ansamblu. Majoritatea pacienţilor cu TVP simptomatice au trombi localizaţi proximal şi se complică cu TEP în 40-50% din cazuri, adesea fără manifestări clinice[2].

Trombembolismul pulmonar reprezintă o cauză majoră de mortalitate, morbiditate şi spitalizare în Europa. Reprezintă a treia cea mai frecventă boală cardiovasculară, cu o incidenţă totală anuală de 100-200 la 100.000 de locuitori[1, 3]. Persoanele cu vârsta peste 40 de ani au un risc mai mare în comparaţie cu persoanele tinere, riscul



dublându-se după această vârstă la fiecare 10 ani. Se estimează astfel că un număr din ce în ce mai mare de pacienţi vor fi diagnosticaţi şi probabil vor şi deceda cu TEP. Este însă în creştere şi incidenţa prespitalicească a emboliilor pulmonare, datorită creşterii numărului intervenţiilor chirurgicale efectuate în ambulator sau pe parcursul spitalizărilor de scurtă durată, dar şi datorită numărului pacienţilor imobilizaţi la pat.

Etiologie

Tromboza venoasă profundă şi trombembolismul pulmonar apar ca o consecinţă a interacţiunii între factorii de risc ce ţin de pacient - de obicei permanenţi - şi factorii de risc situaţionali - de obicei temporari. Formarea trombului este favorizată de elementele componente ale triadei Virchow: injurie endotelială, stază sau turbulenţă a fluxului sangvin şi hipercoagulabilitate[4].

TEP se consideră *„provocat”* în prezenţa unor factori de risc temporari sau reversibili în ultimele 6 săptămâni până la 3 luni anterior diagnosticului şi *„neprovocat”* în absenţa acestora. Factorii predispozanţi (de risc) pentru trombembolismul venos se regăsesc în tabelul 6.1.

În privinţa neoplaziilor, riscul de TEV variază cu tipul de cancer, cel mai frecvent fiind asociat cu hemopatiile maligne, cancerul pulmonar, cancerul digestiv, tumorile cerebrale[5]; în plus, pacienţii neoplazici prezentaţi cu TEP au un risc crescut de mortalitate de orice cauză[6]. În sarcină, riscul cel mai mare este în ultimul trimestru şi în primele 6 săptămâni postpartum, fiind de 60 ori mai mare în primele 3 luni după naştere în comparaţie cu femeile care nu sunt gravide[7].

Tabelul 6.1. Factori predispozanţi pentru trombembolismul venos[3]

Factori de risc puternici (OR >10)	**Factori de risc moderaţi (OR >2-9)**	**Factori de risc slabi (OR <2)**
Fracturi ale membrelor inferioare Spitalizare pentru IC sau FiA/FlA (în ultimele 3 luni) Protezare şold sau genunchi Traume majore Infarct miocardic (în ultimele 3 luni) TEV în antecedente Leziuni ale măduvei spinării	Artroscopie genunchi Boli autoimune Transfuzii sânge Catetere venoase centrale Chimioterapie IC congestivă sau insuficienţă respiratorie Agenţi care stimulează eritropoieza Terapie hormonală de substituţie (funcţie de preparat) Fertilizare in vitro Infecţii (pneumonii, infecţii de tract urinar, HIV) Boli inflamatorii colonice Neoplaziile (risc crescut în cancerele metastazante) Contraceptive orale AVC cu paralizie Perioada postpartum Tromboza venoasă superficială Trombofilie	Repaus la pat >3 zile Diabet zaharat Hipertensiune arterială Imobilizare datorită poziţiei (călătorii prelungite cu maşina sau avionul) Vârsta înaintată Chirurgie laparoscopică (exp. colecistectomie) Obezitate Sarcină Varice hidrostatice

OR = odds ratio; IC = insuficienţa cardiacă; FiA = fibrilaţie atrială; FIA = flutter atrial; TEV = trombembolism venos; HIV = virusul imunodeficienţei umane; AVC = accident vascular cerebral



Trombofiliile, atât cele moştenite cât şi cele dobândite, se asociază cu statusul hipercoagulant. Printre trombofiliile ereditare asociate cu TEP se numără: deficitul de antitrombină III, deficitul de proteină C, deficitul de proteină S, factorul V Leiden (cel mai frecvent factor de risc genetic; determină rezistenţă la proteina C activată; este prezent la 5% din populaţia normală şi reprezintă cea mai frecventă cauză de TEP familial), anomalii ale plasminogenului şi ale activatorului acestuia, mutaţia genei protrom- binei. Trombofiliile sunt responsabile de un procent semnificativ (—10%) din episoadele de trombembolism venos la tineri[8].

Fiziopatologie

Producerea emboliei pulmonare determină modificări pe două planuri: la nivelul circulaţiei sangvine şi la nivelul schimburilor gazoase.

Presiunea în artera pulmonară creşte dacă embolii trombotici ocupă peste 30-50% din suprafaţa totală a secţiunii transversale a patului arterial pulmonar[3]. Obstrucţia anatomică asociată cu vasoconstricţia determină creşterea rezistenţei vasculare pulmonare şi, în consecinţă, a postsarcinii ventriculului drept (VD). Când această creştere se produce brusc, se modifică proprietăţile VD, creşterea presiunii şi a volumului acestuia determinând creşterea tensiunii parietale şi întinderea miocitelor. Tensiunea arterială sistemică (TAS) este iniţial menţinută prin mecanismele de adaptare imediată: timpul de contracţie al VD este prelungit, se produce activare neuroumorală, stimulare inotropă şi cronotropă, vasoconstricţie sistemică, creşterea presiunii în artera pulmonară şi ameliorarea fluxului din patul pulmonar afectat. Presiunea medie în artera pulmonară nu poate creşte însă mai mult de 40 mmHg, aceasta fiind limita de adaptabilitate imediată a VD[3]. Prelungirea timpului de contracţie al VD poate conduce la bombarea spre stânga a septului interventricular (SIV), iar apariţia blocului de ramură dreaptă (BRD) accentuează şi mai mult acest asincronism[9]. Obstrucţionarea umplerii ventriculului stâng (VS) determină reducerea debitului cardiac, hipotensiune şi instabilitate hemodinamică.

Printre factorii implicaţi în colapsul hemodinamic din embolia pulmonară acută se numără şi inflamaţia miocardică a VD, similară unei „miocardite”, cu documentarea infiltratelor masive la pacienţii care au decedat în primele 48 ore de la debutul TEP[10]. Mai mult, imbalanţa între cererea şi oferta de oxigen contribuie la ischemia VD, la scăderea contractilităţii şi a debitului acestuia.

În embolia pulmonară, alterarea schimburilor gazoase se datorează în special modificărilor hemodinamice[11]. Astfel, se produce creşterea spaţiului mort alveolar (zone ventilate, dar neperfuzate), hipoxemie şi hiperventilaţie. Mecanismul hipoxemiei implică imbalanţa ventilaţie-perfuzie, şunt intrapulmonar, scăderea debitului cardiac şi şunt intracardiac prin permeabilizarea foramen ovale cu inversarea gradientului de presiune atriu drept (AD) - atriu stâng (AS)[3]. în situaţia emboliilor mici distale apar zone de hemoragie alveolară, având ca şi consecinţe hemoptizie, inflamaţia pleurei şi revărsat pleural; efectul hemodinamic şi asupra schimbului de gaze este minim în cazul pacienţilor fără antecedente, dar poate fi semnificativ la cei cu boală cardiacă sau respiratorie preexistentă.

Manifestări clinice

Clinica emboliei pulmonare poate fi extrem de variată, de la forme asimptomatice descoperite accidental, la şoc sau moarte subită[12]. Simptomatologia clasică a TEP



constă în: dispnee brusc instalată urmată de durere pleuritică, tuse, hemoptizie, pre-sin- copă sau sincopă. Simptomatologia însă poate fi extrem de nespecifică, astfel încât, dacă există suspiciune clinică de embolie pulmonară, devin necesare investigaţii suplimentare. Caracteristicile clinice ale pacienţilor suspectaţi de TEP în departamentele de urgenţă au fost urmărite în mai multe studii mari sau registre, dintre care de referinţă sunt PIOPED II (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II)[12] şi EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry)[13].

Simptomele cele mai frecvente sunt: dispnee în repaus sau la efort, durere toracică cu caracter pleuritic, tuse, hemoptizii, durere toracică substernală, wheezing, dureri la nivelul unui membru inferior sau mărirea de volum a acestuia, sincopă.

Dispneea este simptomul cel mai des întâlnit, în special la pacienţii cu TEP central. Tipic, debutul este brusc, în secunde - minute, dar uneori dispneea se instalează mai lent[12]. Dispneea poate fi discordantă cu examenul obiectiv al aparatului respirator, adesea stetacustica fiind normală. La pacienţii cu patologie cardiacă sau respiratorie preexistentă, agravarea dispneei poate fi unicul simptom al TEP.

Durerea toracică are caracter pleuritic, este intensă, apare tipic în embolii mici, periferice, care realizează adesea infarcte pulmonare şi determină inflamaţia pleurei viscerale. În TEP central, durerea toracică poate avea caracter tipic anginos, fiind datorată ischemiei de VD şi necesitând diagnostic diferenţial cu sindromul coronarian acut sau cu disecţia acută de aortă[3].

Hemoptizia este datorată răspunsului inflamator din plămânul infarctat.

Sincopa este rară, dar poate surveni independent de prezenţa instabilităţii hemodinamice[3].

Semnele clinice mai frecvent întâlnite în TEP sunt: tahipneea, cianoza, tahicardia, galopul de VD, accentuarea componentei P2 a Z2, revărsat pleural (în infarctele pulmonare), semne de TVP membru inferior sau superior, turgescenţa jugularelor, febra, hipotensiunea arterială şi şocul. TEP masiv se poate manifesta ca insuficienţă ventriculară dreaptă acută.

Hipotensiunea arterială şi şocul sunt semne clinice rare, dar sugestive pentru afectare hemodinamică semnificativă. Trombembolismul pulmonar trebuie suspicionat ori de câte ori hipotensiunea însoţită de creşterea presiunii venoase centrale nu poate fi explicată prin infarct miocardic acut, pneumotorax în tensiune, tamponadă, aritmie cu debut recent. Şocul poate apărea şi la pacienţi cu TEP mic, dar cu hipertensiune pulmonară severă pre-existentă.

Simptomatologia în TEP se poate modifica rapid în funcţie de afectarea hemodinamică; pacienţi prezentaţi cu simptome minore pot deveni instabili hemodinamic în minute sau ore. Trebuie să reţinem că specificitatea şi sensibilitatea simptomelor şi semnelor pentru TEP e destul de mică (51% şi 85%), astfel încât acest diagnostic trebuie gândit la toţi pacienţii cu factori de risc[14].

Manifestările clinice pot fi uşoare sau absente chiar şi în TEP important. Adevărata incidenţă a trombembolismului pulmonar asimptomatic nu este cunoscută. într-o analiză care a cuprins 28 studii şi 5233 pacienţi cu TVP, o treime au avut TEP asimptomatic[15].



Explorări paraclinice

Testele de laborator

Sunt nespecifice şi nu au o valoare diagnostică ridicată, însă uneori pot avea valoare prognostică la pacienţii cu TEP.

Hemoleucograma şi biochimia - pot evidenţia: leucocitoză, creşterea VSH, a LDH, a AST şi a bilirubinei. Creatinina serică crescută şi rata de filtrare glomerulară scăzută se corelează cu mortalitatea la 30 de zile în TEP acut[3].

Gazometria arterială (EAB = echilibrul acido-bazic) relevă modificări de tipul: hipoxemie, creşterea gradientului alveolo-arterial pentru O_2, alcaloză respiratorie şi hipocapnie. În situaţii mai rare, EAB poate fi normal, iar la pacienţii cu TEP masiv, cu şoc şi stop respirator, putem întâlni hipercapnie şi acidoză respiratorie. Modificările gazelor arteriale nu sunt însă nici sensibile, nici specifice; în plus, frecvent, pacienţii au patologie pulmonară sau cardiacă pre-existentă care modifică EAB[16]. De reţinut că un EAB normal nu exclude diagnosticul de TEP, dar, prezenţa hipoxemiei la un pacient dispneic cu radiografie cord-pulmon normală, trebuie să ridice suspiciunea clinică de TEP. Valoarea diagnostică a EAB este redusă, dar are valoare prognostică: pacienţii cu hipoxemie trebuie internaţi, iar saturaţia 0_2 <95% se corelează cu risc crescut de complicaţii în spital[17].

BNP sau NT-proBNP (brain natriuretic peptide) au valoare diagnostică limitată, specificitatea şi sensibilitatea fiind reduse (62% şi 60%), dar au valoare prognostică în stratificarea riscului pacienţilor diagnosticaţi cu TEP[18].

Troponina are, de asemenea, valoare diagnostică redusă, dar are valoare prognostică, fiind un marker al disfuncţiei de VD. Troponina este crescută la 30-50% dintre pacienţii cu TEP moderat-mare şi determinarea ei este utilă în stratificarea TEP submasiv în grupuri de terapie medicală şi chirurgicală.

D-dimerii sunt sensibili, dar nespecifici. Determinarea lor este utilă în asociere cu probabilitatea clinică pentru stabilirea deciziilor ulterioare. Testarea D-dimerilor are o valoare predictivă negativă înaltă; astfel, o valoare normală a D-dimerilor <500 ng/ml face improbabilă embolia pulmonară sau tromboza venoasă profundă[3]. Valoarea predictivă pozitivă este însă redusă, D-dimerii fiind crescuţi şi în alte situaţii: cancere, inflamaţie, hemoragie, traume, intervenţii chirurgicale, necroză, sarcină[3]. în concluzie, atunci când probabilitatea clinică de TEP este mare, nu mai este necesară determinarea D- dimerilor; aceştia îşi găsesc însă utilitatea în situaţiile în care TEP are probabilitate joasă sau intermediară, pentru a reduce numărul investigaţiilor imagistice inutile şi iradiante[3].

Electrocardiograma

Valoarea diagnostică a ECG este limitată; modificările sunt adesea nespecifice, cel mai frecvent fiind întâlnite tahicardia sinusală şi modificările de segment ST-T. Clasic, cele mai specifice anomalii electrocardiografice sunt: aspectul S1Q3T3, modificările de repolarizare VI-V4 sugestive pentru supraîncărcarea de VD, aspectul qR în VI, blocul major de ramură dreaptă (BRD) nou apărut; aceste modificări sunt întâlnite însă la un procent foarte mic de pacienţi de <10% şi de obicei în cazurile mai severe de TEP[19].



Electrocardiograma este utilă la pacientul cu TEP şi pentru valoarea prognostică. Există o serie de anomalii ECG asociate cu un prognostic nefavorabil, printre care: aritmiile atriale, exp. fibrilaţia atrială, bradicardia, BRD nou apărut, prezenţa undelor q în derivaţiile inferioare II, III şi avF, modificările de segment ST şi inversiunea undelor T în derivaţiile anterioare[19].

Radiografia cord pulmon

Radiografia cord pulmon nu relevă modificări specifice pentru embolia pulmonară, dar este utilă în special pentru excluderea altor cauze de dispnee acută sau durere toracică. Dacă pacientul urmează să efectueze angioCT toracic, atunci radiografia nu mai este necesară; ea este însă indicată dacă următorul pas diagnostic este scintigrafia de ventilaţie/perfuzie. La un procent de 12-22% dintre pacienţi, radiografia pulmonară poate fi normală[20]. Ca semne radiologice se descriu mai frecvent: atelectazii sau anomalii în parenchimul pulmonar, revărsate pleurale, cardiomegalie. Semne mai rare, dar mai specifice sunt: semnul Westermark sau oligoemia focală (întreruperea bruscă a vas- cularizaţiei pulmonare cu hipoperfuzie distală) şi cocoaşa Hampton („Hampton's hump") constând în opacitate în periferie cu vârful rotunjit şi baza la pleură[20].

Angiografia pulmonară prin tomografie computerizată

Angiografia pulmonară prin tomografie computerizată multi-detector (angioCT) reprezintă metoda imagistică preferată în prezent pentru analiza vascularizaţiei pulmonare la pacienţii cu suspiciune de TEP, permiţând vizualizarea adecvată a arterelor pulmonare până cel puţin la nivel segmentar[21] (figura 6.1). Ghidul actual de diagnostic şi tratament al emboliei pulmonare (2014), redactat sub egida Societăţii Europene de Cardiologie, consideră angioCT investigaţie de primă intenţie la pacienţii cu suspiciune mare de TEP. Un examen angioCT normal exclude TEP la pacienţii cu probabilitate clinică mică, intermediară sau cu TEP improbabil. Valoarea predictivă negativă a investigaţiei este crescută, un examen normal putând să excludă cu certitudine şi un TEP la pacienţii cu probabilitate clinică înaltă[3]. Angiografia CT ce evidenţiază trombi la nivelul ramurilor segmentare ale arterelor pulmonare sau proximal de acestea confirmă embolia pulmonară. Dacă trombii par a fi în ramurile sub-segmentare, sunt necesare investigaţii suplimentare pentru confirmarea acestora[3].

Scintigrafia pulmonară de ventilaţie - perfuzie (V/Q)

Constă în injectarea intravenoasă de macroagregate formate din particule de albumină marcate cu techneţiu (Tc)-99m care permit evaluarea perfuziei pulmonare. Pentru creşterea specificităţii, în paralel cu scintigrama de perfuzie se evaluează ventilaţia, utilizând trasori de tipul Xenon-133, aerosoli marcaţi cu Tc-99m sau microparticule de carbon marcate cu TC-99m[3]. Pentru diagnosticul emboliei pulmonare este necesară evidenţierea zonelor ventilate şi neperfuzate. Specificitatea este relativ mică, rezultatele fals pozitive fiind frecvente. Rezultatul poate fi normal (exclude TEP), testul poate avea probabilitate înaltă (diagnosticul de TEP considerat la majoritatea pacienţilor) sau rezultat non-diagnostic[22].



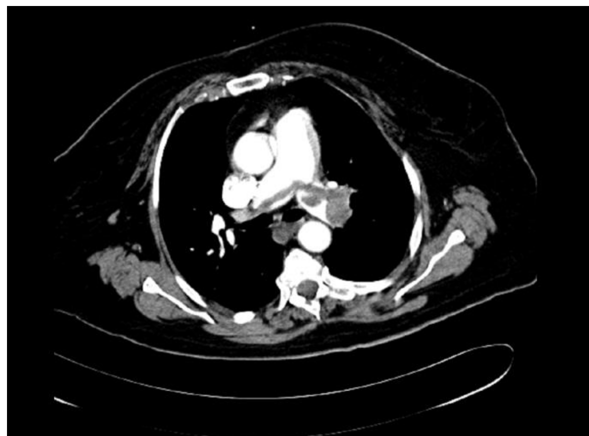


Figura 6.1. Trombembolism pulmonar central bilateral.

La nivelul arterelor pulmonare dreaptă şi stângă - imagini lacunare (defecte de umplere) sugestive pentru trombi (Imagine din colecţia personală).

Investigaţia este rezervată pacienţilor la care angiografia pulmonară prin CT este contraindicată: insuficienţă renală severă, alergie la substanţa de contrast, mielom şi paraproteinemii[23], obezitate morbidă, sau pacienţilor la care rezultatele explorărilor anterioare sunt neconcludente sau negative, iar suspiciunea clinică de TEP este mare. Scintigrafia pulmonară reprezintă investigaţia de ales pentru diagnosticul TEP în sarcină, doza de iradiere fiind semnificativ mai redusă decât iradierea prin angiografie CT.

Angiografia pulmonară

Considerată mult timp „standardul de aur" în diagnosticul emboliei pulmonare, metoda a fost înlocuită în prezent de angiografia CT care oferă o acurateţe diagnostică similară şi este mai puţin invazivă. Angiografia cu substracţie digitală este încă indicată acelor pacienţi cu suspiciune de TEP la care angioCT sau scintigrafia V/Q nu sunt diagnostice. Procedura este în general bine tolerată la pacienţii stabili hemodinamic. Diagnosticul se bazează pe evidenţierea directă a trombului în două proiecţii, fie sub forma unui defect de umplere, fie ca amputare a unei ramuri arteriale. Pot fi evidenţiaţi trombi cu dimensiuni de până la 1-2 mm localizaţi la nivelul arterelor subsegmentare, cu menţiunea variaţiilor interobservatori[25]. Avantajul investigaţiei ar putea fi oferit de posibilitatea de a combina procedura diagnostică cu cea terapeutică de tip liza trombului.

Angiografia prin rezonanţă magnetică

Metoda este rar folosită datorită sensibilităţii reduse, dificultăţilor tehnice determinate de artefactele de mişcare şi interpretării dificile a imaginilor achiziţionate. Este rezervată pacienţilor la care nu se poate efectua nici angioCT, nici scintigrafie.

Ecocardiografia

Ecocardiografia nu poate exclude embolia pulmonară, având o valoare predictivă negativă de aproximativ 40-50% raportată în diferite studii[2^]. La pacienţii stabili hemodinamic ecocardiografia nu este indicată de rutină, fiind folosită după ce s-au epuizat alte teste diagnostice şi suspiciunea clinică rămâne mare[27]. La pacienţii instabili hemodinamic, poate orienta diagnosticul până la momentul efectuării angioCT, contribuind în acelaşi timp la excluderea altor cauze de şoc (tamponadă pericardică, disecţia de aortă, disfuncţie valvulară acută, disfuncţia severă a VS). Dacă aceştia îşi menţin instabilitatea hemodinamică în pofida măsurilor de resuscitare, pe baza ecocardiografiei se poate



formula un diagnostic prezumptiv de TEP care să justifice administrarea medicaţiei cu potenţial de salvare a vieţii.

Modificările ecocardiografice nu sunt specifice, reflectă supraîncărcarea de presiune a VD şi disfuncţia acestuia şi pot fi întâlnite şi în alte condiţii asociate cu hipertensiunea pulmonară sau cu infarctul de ventricul drept. Ecocardiografia are însă un rol foarte important prognostic, în evaluarea ventriculului drept la pacienţii cu TEP confirmat[28].

Modificările ecocardiografice compatibile cu supraîncărcarea VD sunt: dilatarea VD, disfuncţia VD, regurgitarea tricuspidiană. Rar pot fi vizualizaţi trombi la nivelul VD sau în artera pulmonară şi în ramurile mari (la ecografía transtoracică sau trans- esofagiană). Dintre aspectele ecografice, o valoare predictivă pozitivă înaltă pentru TEP (chiar în prezenţa unei boli cardiace sau respiratorii pre-existente) au „semnul McConnel”, constând în deprimarea contractilităţii peretelui liber al VD comparativ cu apexul VD şi „semnul 60-60” - perturbarea ejecţiei VD[29]. Hipertrofia peretelui liber al VD şi creşterea velocităţii jetului de regurgitare tricuspidiană peste valorile compatibile cu supraîncărcarea presională acută dreaptă orientează diagnosticul către hipertensiunea pulmonară cronică, inclusiv postembolică.

Ecografia prin compresie venoasă

Majoritatea emboliilor pulmonare sunt datorate trombozelor venoase profunde ale membrelor inferioare (mult mai rar ale membrelor superioare), identificate la 30-50% dintre pacienţi prin această metodă[30]. într-un studiu mai vechi care a utilizat venogra- fia, TVP a fost identificată într-un procent de 70% dintre pacienţii cu embolie pulmonară dovedită; în prezent, venografia a fost înlocuită de ecografia prin compresie venoasă.

Criteriul de diagnostic validat pentru TVP este compresibilitatea incompletă a venei indicând prezenţa trombului, în timp ce măsurătorile de flux nu sunt sigure[3]. Specificitatea şi sensibilitatea ecografiei sunt foarte bune pentru TVP simptomatică (95% şi 90%)[30], examinarea cu ultrasunete nu trebuie efectuată însă ca şi test diagnostic inţial. Identificarea unei TVP proximale la pacienţii cu suspiciune clinică de embolie pulmonară este considerată suficientă pentru a iniţia tratamentul anticoagulant fără alte teste suplimentare[31].

Diagnostic

Clasificarea clinică a severităţii emboliei pulmonare se realizează încă din evaluarea iniţială. Aceasta se corelează cu mortalitatea intraspitalicească şi cu mortalitatea la 30 zile. Astfel, *embolia pulmonară* este considerată *cu risc înalt* în prezenţa şocului sau a hipotensiunii arteriale (TAS <90 mmHg sau scăderea TAS >40 mmHg pentru >15 minute, în condiţiile în care scăderea nu a fost determinată de aritmie cu debut acut, hipovolemie sau sepsis). În absenţa şocului sau hipotensiunii, embolia este considerată *fără risc înalt.*

Suspiciunea clinică de embolie pulmonară trebuie confirmată imagistic printr-una din următoarele modalităţi:

• angiografia pulmonară prin computer tomografie (angioCT) cu substanţă de contrast - este metoda preferată; diagnosticul este susţinut de evidenţierea unui defect de



umplere într-una sau mai multe ramuri ale arterei pulmonare (principală, lobară, segmentară, subsegmentară);

• scintigrafia de ventilaţie/perfuzie (V/Q) - un rezultat cu probabilitate înaltă este suficient pentru confirmarea diagnosticului de TEP, iar un rezultat normal este suficient pentru a exclude diagnosticul;

• angiografia pulmonară cu substracţie digitală sau angiografia prin rezonanţă magnetică - evidenţierea unui defect de umplere sau o întrerupere abruptă a vasului este diagnostică pentru embolie.

Determinarea probabilităţii clinice de embolie pulmonară se face pe baza scorurilor de predicţie, cele mai cunoscute fiind scorul Wells şi scorul Geneva. Deşi scorurile sunt validate, majoritatea clinicienilor nu le folosesc, ci se bazează pe judecata clinică; în plus, la pacienţii vârstnici, aplicarea scorurilor de predicţie nu are aceeaşi semnificaţie[32]. Scorurile de decizie clinică au în prezent versiuni simplificate care împart probabilitatea clinică în două niveluri: TEP improbabil dacă scorul este 0-1 şi TEP probabil dacă scorul este >2, iar investigaţiile imagistice ulterioare iau în calcul această probabilitate. Criteriile Wells includ următoarele: semne clinice de TVP; diagnostic alternativ mai puţin probabil decât TEP; frecvenţa cardiacă >100/min; imobilizare >3 zile sau intervenţie chirurgicală în ultimele 4 săptămâni; TVP sau TEP în antecedente; hemoptizii; malignitate activă. Criteriile Geneva sunt mai detaliate pe grupe de vârstă şi frecvenţa cardiacă, dar, în general, vizează aceleaşi caracteristici.

Pentru pacienţii la care embolia este improbabilă putem alege ulterior fie determinarea D-dimerilor, fie „PERC rule" (Pulmonary Embolism rule-out criteria). Regula PERC este utilă în departamentele de urgenţă când se prezintă pacientul cu dispnee şi durere toracică şi la care probabilitatea calculată de a avea embolie pulmonară este mică (<15%). Acesta cuprinde: vârsta <50 de ani; frecvenţa cardiacă >100/min; saturaţia în O_2 ≥95%; fără hemoptizii; fără estrogeni; fără antecedente de TVP sau EP; fără mărire de volum unilaterală a unui membru; fără chirurgie sau traume care să necesite spitalizare în ultimele 4 săptămâni. În situaţia în care pacientul cu probabilitate mică deja calculată îndeplineşte şi aceste 8 criterii, nu mai necesită teste suplimentare. Dezavantajul regulii PERC este că în condiţiile în care probabilitatea de TEP este mai mare, nu există corelaţii cu investigaţiile imagistice şi valoarea predictivă este foarte mică[33].

Diagnostic diferenţial

Principalele diagnostice diferenţiale care intră în discuţie la pacientul prezentat cu dispnee, durere pleuritică, hipoxemie sunt:

• pneumonia - manifestările tipice (febră, junghi toracic, leucocitoză, aspect radiologie pulmonar de condensare alveolară) pot fi întâlnite şi în infarctele pulmonare, în special în cele care evoluează de mai multe zile; prezenţa factorilor de risc, persistenţa simptomelor sau răspunsul nefavorabil la antibiotice orientează către TEP;

• pneumotoraxul - poate mima embolia pulmonară atunci când pacientul se prezintă cu durere pleuritică intensă şi dispnee; examenul obiectiv pulmonar şi, în special, radiografia pulmonară diferenţiază diagnosticul;

• vasculitele - dispneea, durerea pleuritică, hemoptiziile pot fi motive de prezentare şi pentru pacienţii cu vasculite cu afectare pulmonară; examenul radiologie şi probele biologice pot diferenţia diagnosticul;



• alte boli vasculare pulmonare - trombembolismul venos cronic, hipertensiunea pulmonară, malformaţiile arteriovenoase - hipoxemia este prezentă, dar aspectul eco-cardiografic ajută la diferenţiere;

• bolile interstiţiale pulmonare - aspectul radiologie pulmonar şi cel tomografie sunt sugestive;

• bolile congenitale cardiace - defectele septale, sindromul Eisenmenger - diferenţierea se face relativ uşor ecocardiografic;

• patologia căilor respiratorii inferioare - astm, bronşită, bronşiectazii, aspiraţie de corp străin - sunt importante istoricul bolii, examenul obiectiv, răspunsul terapeutic la bronhodilatator;

• patologia căilor respiratorii superioare - disfuncţia de corzi vocale, obstrucţia de căi aeriene superioare, tumori;

• boli neuromu,sculare - hipoventilaţie, scleroză multiplă, paralizia diafragmatică, miastenia gravis - istoricul bolii şi examenul obiectiv sunt importante;

• şocul din TEP - uneori este greu de diferenţiat de şocul anafilactic, şocul indus de droguri sau toxine, şocul neurogenic, comă mixedematoasă; mai uşor sunt de exclus şocul hemoragie, şocul hipovolemic sau şocul septic;

• exacerbarea altor patologii - pacienţii spitalizaţi pentru pneumonie, bronhopneu-mopatie cronică obstructivă, boli medicale sau chirurgicale acute - îşi pot complica evoluţia cu embolie pulmonară; acest diagnostic trebuie suspicionat ori de câte ori nu evidenţiem o cauză clară a exacerbării patologiei.

Complicaţii

Riscul cel mai mare al pacienţilor cu embolie pulmonară este cel de *deces.* Acesta se produce de obicei prin insuficienţă ventriculară dreaptă acută şi scăderea consecutivă a debitului sistemic. Datele obţinute din registre şi documente de externare ale pacienţilor cu trombembolism venos au arătat o mortalitate de toate cauzele la 30 de zile cuprinsă între 9% şi 11%, iar mortalitatea la 3 luni între 8,6% şi 17%[34].

Rezoluţia incompletă a trombilor după episodul acut de TEP este notată cu o frecvenţă destul de mare, atingând 35% într-un studiu scintigrafic, dar cu un grad de obstrucţie vasculară pulmonară de <15% în 90% cazuri[35]. La pacienţii anticoagulaţi, rezoluţia trombilor evaluată prin angioCT variază de la 40% la 1 săptămână la 81% după 4 săptămâni; rezoluţia cea mai rapidă o înregistrează trombii mari şi mai lentă trombii segmentări sau subsegmentari[36].

Hipertensiunea pulmonară tromboembolică cronică după TEP neprovocat are o incidenţă în jur de 1,5%, cele mai multe cazuri înregistrându-se în termen de 24 de luni de la evenimentul iniţial[3].

Recurenţa precoce a TEP chiar sub tratament anticoagulant variază de la 2% la 2 săptămâni la 8% la 6 luni, rata recurenţei fiind mai mare în primele 2 săptămâni, la cei cu neoplazii active sau la cei la care se nu se obţin rapid niveluri terapeutice ale anticoagulării[37]. Recurenţa tardivă a TEV - după 6 luni sau după întreruperea anti- coagulării - a fost raportată cu o incidenţă între 13% la 1 an, 23% la 5 ani şi 30% la 10 ani[38].

Prognostic

Prezenţa şocului sau a hipotensiunii arteriale în cazul emboliei pulmonare identifică pacienţii cu un risc înalt de deces precoce. Recomandările terapeutice sunt dic-



tate de gravitate şi din punct de vedere terapeutic în această situaţie se recomandă reperfuzia precoce prin tromboliză, embolectomia pulmonară sau tratamentul percutan pe cateter.

Pentru pacienţii care nu sunt la risc înalt de deces (fără şoc sau hipotensiune), ghidul european[3] propune criterii diagnostice validate pe baza testelor non-invazive pentru diagnosticul EP în funcţie de probabilitatea clinică. Dintre acestea, indicele de severitate al trombembolismului pulmonar (PESI şi sPESI simplificat) este scorul cel mai bine validat în clasificarea pacienţilor în funcţie de riscul de deces precoce. Versiunea simplificată sPESI ia în calcul: vârsta >80 ani; neoplazia; insuficienţa cardiacă cronică; frecvenţa cardiacă >110/min; TA sistolică <100 mmHg; saturaţia O_2 <90%. Fiecare componentă primeşte câte 1 punct. Dacă sPESI = 0 puncte, riscul de mortalitate la 30 zile este 1,0%, iar dacă sPESI este >1 riscul de mortalitate la 30 de zile este 10,9%[39].

în cazul pacienţilor care nu sunt în clasa de risc înalt, utilizarea scorurilor validate de predicţie clinică a riscului (PESI sau sPESI) permite diferenţierea pacienţilor cu risc intermediar (pentru care este necesară internarea în spital, administrarea tratamentului anticoagulant şi chiar, în cazul riscului intermediar înalt, a reperfuziei de salvare) de cei cu risc redus la care se poate decide externarea precoce şi administrarea ambulatorie a tratamentului[3]. În cazul pacienţilor cu risc intermediar, evaluarea dis- funcţiei ventriculului drept prin ecocardiografie sau tomografie şi a leziunilor miocardice prin biomarkerii de laborator permit diferenţierea unor subcategorii de risc intermediar-înalt şi intermediar-redus.

De reţinut că în cazul pacienţilor cu risc înalt (cu şoc sau hipotensiune arterială) nu este necesară calcularea scorurilor PESI.

Tratament

1. Suportul hemodinamic şi respirator

Constă în administrarea unor volume mici de lichide aproximativ 500 ml pentru creşterea indexului cardiac (volume mai mari ar putea decompensa cordul drept). Uneori sunt necesare substanţe vasopresoare de tipul noradrenalinei, cu efect inotrop pozitiv direct asupra VD şi ameliorarea perfuziei coronariene a VD, dar cu indicaţie doar la pacienţii hipotensivi. La pacienţii cu TEP masiv şi şoc mai pot fi încercate dobutami- na, dopamina, adrenalina.

Suplimentarea cu oxigen este adesea necesară, hipoxemia şi hipocapnia fiind frecvent întâlnite la pacienţii cu EP. Uneori este necesar suport respirator de tip intubaţie orotraheală şi ventilaţie mecanică.

2. Anticoagularea

Anticoagularea parenterală trebuie iniţiată la toţi pacienţii cu embolie pulmonară, scopul fiind de prevenire a decesului şi a trombembolismului venos recurent sau fatal. Durata minimă standard indicată este de cel puţin 3 luni, dar uneori anticoagularea este indicată tot restul vieţii, în funcţie de riscul individual al fiecărui pacient în ceea ce priveşte recurenţele trombotice vs. riscul hemoragie[3]. Se începe cu anticoagulante parenterale timp de 5-10 zile, pentru ca apoi să se continue cu anticoagulante orale.

• *Anticoagularea parenterală*

Se poate iniţia chiar înainte de rezultatul testelor diagnostice la pacienţii cu probabilitate clinică înaltă. Ghidul de diagnostic şi tratament al emboliei pulmonare al



Societăţii Europene de Cardiologie (2014)[3] permite alegerea între heparină cu greutate moleculară mică (HGMM), fondaparinux sau heparină nefracţionată, pledând în favoarea primelor două, administrarea acestora asociindu-se cu un risc hemoragie mai redus şi cu un număr mai mic de trombocitopenii induse de heparină (TIH).

HGMM aprobate pentru tratamentul emboliei pulmonare sunt: Enoxaparina (în doză de 1 mg/kgc la 12 ore), Tinzaparina, Dalteparina (indicată la pacienţii cu neopla- zii şi TEP în doză unică de 200 U/kgc/zi, dar nu mai mult de 18.000 U/zi timp de o lună, apoi continuă cu 150 U/kgc/zi următoarele 5 luni; ulterior se poate alege între o antivitamină K şi HGMM până la vindecarea cancerului sau tot restul vieţii), Nadroparina. HGMM nu necesită monitorizare de rutină a activităţii anticoagulante.

Fondaparinux este un pentazaharid inhibitor selectiv al factorului Xa, recomandat în priză unică zilnică într-o doză ajustată funcţie de greutatea (G) corporală (5 mg la G <50 kg, 7,5 mg la G 50-100 kg şi 10 mg la G <100 kg). Nu necesită monitorizare, nu sunt descrise reacţii de tip TIH[40], dar este contraindicată la clearance al crea- tininei <30 ml/min (creşte riscul reacţiilor adverse hemoragice).

Heparina nefracţionată (HNF) se asociază cu un risc crescut de reacţii adverse hemoragice şi de TIH, dar, pe de altă parte, se poate administra şi la cei la care este recomandată reperfuzia primară, la cei cu funcţia renală modificată (Clearance creatinină <30 ml/min) sau pacienţilor cu obezitate severă. Necesită ajustarea dozei în baza aPTT (timpul parţial de tromboplastină activată), care trebuie menţinut între 46-70 secunde (de 1,5-2,3 normalul)[3]. în cazul supradozajului, antidotul folosit este protamina.

• *Antagoniştii vitaminei K*

Anticoagulantele orale tip antivitamină K - warfarină, acenocumarolul, fenprocumonul, fenindiona şi flunidiona - se află în uzul clinic de peste 50 de ani şi au reprezentat „standardul de aur” în terapia anticoagulantă orală, fiind prescrise şi în prezent la majoritatea pacienţilor. Administarea anticoagulantelor orale din această categorie ar trebui începută la pacientul cu embolie pulmonară chiar din prima zi şi suprapusă cu anticoagularea parenterală cel puţin 5 zile sau până când INR (International Normalized Ratio) are o valoare între 2 şi 3 pentru două zile consecutiv[41]. Doza zilnică se ajustează apoi în funcţie de INR, care trebuie menţinut între 2-3. În cazul reacţiilor adverse hemoragice asociate cu supradozajul, se poate administra plasmă proaspătă congelată.

• *Anticoagulante orale noi*

Medicamentele anticoagulante orale noi (NOAC) sau non-antivitamine K au fost recent aprobate atât pentru prevenţia trombozei venoase profunde şi a emboliei pulmonare, cât şi pentru tratamentul curativ al trombembolismului venos şi profilaxia secundară de prevenţie a recurenţelor. Ghidul actual menţionează utilizarea NOAC în tratamentul emboliei pulmonare fără şoc sau hipotensiune arterială (cu risc intermediar sau redus)[3].

Studiile care au comparat NOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) cu heparină/warfarină au demonstrat non-inferioritatea acestora în termeni de eficacitate şi posibil un profil de siguranţă mai bun din punct de vedere al sângerărilor. La acest moment, NOAC reprezintă o alternativă la tratamentul standard, având avantajul că nu necesită dozarea INR, au doze fixe, debut rapid al acţiunii, puţine interacţiuni cu medicamentele sau alimentele. Dacă se optează pentru rivaroxaban (15 mg x 2/zi, 3 săptămâni, urmat de 20 mg/zi)[42] sau (apixaban 10 mg x 2/zi, 7 zile, urmat de 5



mg x 2/zi)[43], tratamentul anticoagulant ar trebui început direct sau doar după 1-2 zile de administrare de HNF, HGMM sau fondaparinux. Dabigatranul (150 mg x 2/zi; 110 mg x 2/zi la pacienţii cu vârstă peste 80 de ani sau la cei care primesc concomitent verapamil) este recomandat după 5-10 zile de tratament parenteral din faza acută ca alternativă a tratamentului anticoagulant[44], cu aceeaşi indicaţie fiind propus şi edo- xabanul[45] pentru care sunt în desfăşurare procedurile de aprobare în Uniunea Europeană. Niciunul dintre NOAC nu este recomandat la pacienţii cu afectare renală severă.

• *Durata anticoagulării*

Scopul terapiei anticoagulante în embolia pulmonară este să prevină recurenţa trombembolismului venos. Din studiile clinice reiese că pacienţii cu TEP trebuie să primească cel puţin 3 luni de tratament anticoagulant; continuarea indefinită a tratamentului reduce riscul de TEV cu 90%, dar acest beneficiu este redus printr-o rată de 1% de sângerări anuale majore[46]. Anticoagulantul trebuie deci întrerupt când considerăm că riscurile depăşesc beneficiile. Cancerul activ este un factor de risc major pentru recurenţa TEV, acesta atingând un procent de 20% în primele 12 luni după eveniment[47]; de aceea, pacienţii neoplazici sunt candidaţi la tratament anticoagulant tot restul vieţii după un prim episod de TEP sau TVP. Rata de recurenţă după întreruperea anticoagu- lantului la restul populaţiei cu TEV este de 2,5% pe an după TEP provocat de factori reversibili şi de 4,5% pe an în cazul TEP neprovocat[48].

Recomandările actuale privind durata anticoagulării pot fi rezumate astfel[3]:

• TEP secundar unui factor de risc tranzitor (reversibil) - durată anticoagulare orală 3 luni;

• TEP neprovocat - durată minimum 3 luni după primul episod, cu prelungire dacă riscul hemoragie e mic;

• TEP neprovocat - al doilea episod - anticoagulare indefinit;

• TEP şi cancer activ - HGMM primele 3-6 luni, apoi anticoagulare fie HGMM, fie anticoagulant oral nedefinit sau până se rezolvă neopazia;

• NOAC reprezintă o alternativă la antivitaminele K dacă e necesară prelungirea duratei de anticoagulare, excepţie făcând pacienţii cu afectare renală severă;

• Periodic trebuie evaluat raportul risc/beneficii.

3. Tratamentul trombolitic

Tratamentul trombolitic este superior restabilirii perfuziei pulmonare în comparaţie cu heparina nefracţionată. Beneficiile hemodinamice ale tromboliticelor sunt manifeste în primele zile după administrare, dar la supravieţuitori aceste avantaje nu se mai menţin după prima săptămână post-tratament. Răspunsul terapeutic maxim se obţine în cazul administrării acestora în primele 48 de ore de la debutul simptomelor, dar poate fi prezent şi la 6-14 zile de la debut[49].

Deşi mai mulţi agenţi trombolitici au fost testaţi în embolia pulmonară (retepla- za, desmoteplaza, tenecteplaza), tromboliticele care rămân aprobate în tratamentul emboliei pulmonare sunt: streptokinaza, urokinaza şi activatorul tisular al plasminogenului recombinat (rtPA). Pentru streptokinază există două regimuri de administrare: unul prelungit 250.000 U în 30 min, apoi 100.000 U/oră timp de 12-24 de ore şi unul accelerat 1,5 mil U în 2 ore, acesta din urmă fiind cel preferat[50]. Riscul cel mai mare al terapiei trombolitice rămâne cel de sângerare, inclusiv intracraniană. În actualul ghid, contraindicaţiile absolute şi relative ale tromboliticelor rămân cele cunoscute, cu men-



ţiunea că în cazul riscului înalt sau ameninţării vitale toate contraindicaţiile devin relative. Nu este recomandată administrarea de rutină a trombolizei sistemice la pacienţii fără risc înalt, dar această resursă terapeutică trebuie luată în consideraţie în cazul pacienţilor cu risc intermediar înalt şi semne clinice de decompensare hemodinamică.

4. Embolectomia chirurgicală

Este indicată în embolia pulmonară cu risc crescut, dar şi în cazuri selecţionate de pacienţi cu EP cu risc intermediar, în special în situaţia în care tromboliza e contraindicată sau a eşuat[3].

Metoda implică circulaţie extracorporeală, evitarea cardioplegiei, incizia bilaterală la nivelul arterei pulmonare şi îndepărtarea cheagurilor până la nivelul ramurilor segmentare. Mortalitatea perioperatorie se situează sub 6%[51].

5. Tratament intervenţional percutan direcţionat pe cateter

Are ca scop îndepărtarea trombilor obstructivi din arterele pulmonare principale, ameliorarea hemodinamicii VD, a simptomelor şi creşterea supravieţuirii.[52] Există tehnici intervenţionale fără tromboliză locală de tipul fragmentarea trombilor, trombectomie (rheolitică, de sucţiune, rotaţională), cât şi tehnici care combină intervenţiile pe cateter cu tromboliză locală (tromboliză direcţionată pe cateter, tromboliză farmaco-mecanică)[3].

6. Filtrele venoase

Filtrele venoase sunt indicate la pacienţii cu embolie pulmonară acută şi contraindicaţii absolute de anticoagulare şi la cei cu EP recurentă confirmată, în pofida terapiei anticoagulante adecvate[3]. Filtrul se plasează de obicei în porţiunea infrarenală a venei cave inferioare, iar dacă există trombi şi la nivelul venelor renale, atunci se vor poziţiona suprarenal. Complicaţiile sunt relativ frecvente, variind de la tromboze la locul de inserţie la tromboze recurente, sindrom post-trombotic, ocluzie venă cavă inferioară[53]. Plasarea filtrelor în vena cavă superioară se însoţeşte de risc de tamponadă peri- cardică[54].

Bibliografie

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality, *Thromb Haemost* 2007;98(4):756-764.
2. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism, *Circulation*, 2003; 107(23 Suppl 1):I22—130.
3. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J*, 2014; doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
4. Mitchell RN, Kumar V. Hemodynamic disorders, thrombosis, and shock. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, eds. *Basic Pathology*. 6^ ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1997:60-80.
5. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH et al. Epidemiology of cancer associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122(10): 1712—1723.
6. Gussoni G, Frasson S, La Regina M et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry, *Thromb Res*, 2013; 131 (1):24—30.
7. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR et al. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study, *J Thromb Haemost*, 2008;6(4):632-637.



8. Bauer KA, Lip GYH. Overview of the causes of venous thrombosis, www.uptodate.com (version 39.0).
9. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling, *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51(7):750-757.
10. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA et al. Pulmonary embolism causes endomyocar- ditis in the human heart, *Hear*, 2008; 94(4):450-456.
11. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion, *Pulm Circ*, 2011; 1 (3):365—376.
12. Stein PD, Beemath A, Matta F et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med.* 2007; 120(10):871.
13. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry) *J Am Coll Cardiol*, 2011;57(6):700-706.
14. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis, Ann Intern Med., 2011; 155(7):448.
15. Stein PD, Matta F, Musani MH et al. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review, *Am J Med*, 2010;123(5):426.
16. Rodger MA, Carrier M, Jones GN et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism, *Am J Respir Crit Care Med.*, 2000; 162(6):2105.
17. Kline JA, Hernandez-Nino J, Newgard CD et al. Use of pulse oximetry to predict in-hospital complications in normotensive patients with pulmonary embolism, *Am J Med.*, 2003;115(3):203.
18. Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism, *Respir Med.*, 2005; 99(10): 1286.
19. Geibel A, Zehender M, Kasper W et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism, *Eur Respir J*, 2005; 25(5):843.
20. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L et al. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results
    i. from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry, *Chest.* 2000; 118(1):33.
21. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary
    i. embolism, *N Engl J Med*, 2006; 354(22):2317-2327.
22. Glaser JE, Chamarthy M, Haramati LB et al. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med*, 2011;52(10):1508—1512.
23. Reid JH, Coche EE, Inoue T et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT,
    i. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009;36(3):505—521.
24. van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA et al. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1996;6(4):415-419.
25. Stein PD, HenryJW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreteragreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999;210(3):689—691.
26. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and échocardiographie right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101(24): 2817-2822.
27. Roy PM, Colombet I, Durieux P et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005; 331(7511):259.
28. Gibson NS, Sohne M, Buller HR. Prognostic value of echocardiography and spiral computed tomography in patients with pulmonary embolism, *Curr Opin Pulm Med.*, 2005;11(5):380.
29. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler échocardiographie sign of acute pulmonary embolism, *Am J Cardiol*, 2002; 90(5):507—511
30. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism, *Ann Intern Med*, 1998; 129(12):1044—1049.



31. Le Gal G, Righini M, Sanchez O et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost,* 2006; 95(6):963-966.
32. Schouten HJ, Geersing GJ, Oudega R et al. Accuracy of the Wells clinical prediction rule for pulmonary embolism in older ambulatory adults, *J Am Geriatr Soc.,* 2014 Nov; 62(11):2136-41, Epub 2014 Nov 3.
33. Thompson BT, Hales CA. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the adult with suspected acute pulmonary embolism, www.uptodate.com 2015 (topic 8261 version 39.0).
34. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER), *Lancet,* 1999; 353(9162): 1386—1389.
35. Miniati M, Monti S, Bottai M et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism, *Medicine (Baltimore),* 2006; 85(5):253-262.
36. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F et al. Resolution of pulmonary embolism on CT pulmonary angiography. *Am J Roentgenol,* 2010; 194(5): 1263.
37. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis, *Lancet,* 2010;376(9757):2032-2039.
38. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence, *Am J Hematol,* 2012;87 Suppl LS63-S67.
39. Jiménez D, Aujesky D, Moores L et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism, *Arch Intern Med,* 2010; 170: 1383-1389.
40. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondapari- nux, *N Engl J Med,* 2007; 356 (25):2653-2655.
41. British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet,* 7992;340(8824):873-876
42. Biiller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism, *N Engl J Med,* 2012; 366: 1287-1297.
43. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism, *N Engl J Med,* 2013; 369: 799-808.
44. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis, *Circulation,* 2014; 129: 764-772.
45. Biiller HR, Decousus H, Grosso MA et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism, *N Engl J Med,* 2013; 369: 1406-1415.
46. Douketis JD, Gu CS, Schulman S et al. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism, *Ann Intern Med,* 2007; 147(11):766—774.
47. Hutten BA, Prins MH, Gent M et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis, *J Clin Oncol,* 2000;18 (17):3078—3083.
48. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism, *Ann Intern Med,* 2003; 139(1): 19—25.
49. Daniels LB, Parker JA, Patel SR et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism, *Am J Cardiol,* 1997; 80: 184-188.
50. Meneveau N, Schiele F, Vuillemenot A et al. Streptokinase vs. alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction, *Eur Heart J,* 1997;18(7):1141-1148.
51. Aymard T, Kadner A, Widmer A et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy: should surgical indications be revisited? *(Eur J Cardiothorac Surg),* 2013;43(l):90-94.
52. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *(Circulation),* 2011; 124(19):2139—2144.
53. Failla PJ, Reed KD, Summer WR et al. Inferior vena caval filters: key considerations, *Am J Med Sci,* 2005;330(2):82-87.
54. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities, *N Engl J Med,* 2011; 364(9):861-869.





CAPITOLUL II - CARDIOLOGIE

7. BOALA CORONARIANĂ

Doina Dimulescu

7.1 BOALA CORONARIANĂ CRONICĂ STABILĂ. Angina pectorală stabilă

Definiție. Epidemiologie

Boala coronariană cronică este cel mai frecvent expresia afectării aterosclerotice a arterelor coronare, cu reducerea progresivă a lumenului prin dezvoltarea plăcilor de aterom. Multipli factori de risc se asociază cu apariţia şi progresia bolii aterosclerotice. Angina pectorală este una dintre manifestările clinice predominante ale bolii coronariene cronice, fiind prezentă la aproximativ 50% dintre pacienţii diagnosticaţi cu boală coronariană; frecvenţa anginei pectorale atinge un maxim între 55 şi 65 de ani la bărbaţi. Alte forme de manifestare ale bolii coronariene cronice nu asociază durerea toracică: ischemia miocardică silenţioasă, insuficienţa cardiacă ischemică, aritmiile cardiace ischemice, insuficienţa mitrală ischemică şi moartea subită de cauză ischemică.

Cauze non-aterosclerotice de afectare coronariană includ malformaţii congenitale (originea unei artere coronare în artera pulmonară, fistule coronaro-camerale), punţile musculare, afectarea coronară post-iradiere, afectarea coronară prin vasculite sistemice (lupus eritematos, poliarterită nodoasă), coronarită ostială luetică.

Ischemia miocardică şi angina pectorală pot să apară şi în absenţa afectării organice coronariene, prin perturbări hemodinamice ale perfuziei coronare în unele valvulopatii (stenoza aortică severă, regurgitarea aortică severă), precum şi în cardiomiopatii (cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, cardiomiopatii dilatative).

Conform datelor din studiul Framingham, riscul de apariţie a bolii coronariene simptomatice după vârsta de 40 de ani este de 49% pentru bărbaţi şi de 32% pentru femei[2]. Boala coronariană reprezintă în prezent principala cauză de deces în lume şi această tendinţă se va menţine şi în deceniul următor prin îmbătrânirea populaţiei,



creşterea epidemică a prevalenţei obezităţii şi diabetului zaharat de tip **II** şi creşterea prevalenţei factorilor de risc la tineri[1]. Estimarea OMS este că în 2025 se vor înregistra peste 11 milioane de decese prin boală coronariană, faţă de 7,6 milioane în 2005. Boala coronariană generează costuri mari, prin spitalizări repetate datorate apariţiei complicaţiilor şi prin pierderea capacităţii de muncă.

Fiziopatologie

Apariţia anginei pectorale este consecinţa dezechilibrului între necesarul miocardic de oxigen crescut în timpul efortului fizic, stresului emoţional sau mental (creşterea frecvenţei cardiace, tensiunii sistolice parietale şi contractilităţii) şi oferta redusă de flux coronarian datorită leziunilor aterosclerotice critice; se poate asocia reducerea tranzitorie de flux coronarian prin asocierea vasospasmului arterial tranzitor şi disfuncţia microvasculară; date epidemiologice sugerează că tulburările vasomotorii sunt prezente la aproximativ două treimi din pacienţii cu angină stabilă şi fără stenoze angiografic[6]. Mecanismele durerii anginoase nu sunt bine cunoscute; ischemia miocardică produce eliberarea de adenozină şi bradikinină, care stimulează terminaţii vegetative vagale şi simpatice, transmise apoi la talamus şi la cortex. Absenţa durerii la pacienţii diabetici poate fi legată de alterarea conducerii autonome a stimulilor la cortex.

Diagnostic pozitiv

Tablou clinic. Descrierea clinică iniţială formulată de Heberden pentru angina pectorală, ca senzaţie de constricţie toracică anterioară şi anxietate, este acceptată şi astăzi; alte tipuri de disconfort toracic anterior includ senzaţia de opresiune, greutatea apărute la efort şi care diminuă la întreruperea efortului, sau la administrarea de nitroglicerină în 5-10 minute. Unii pacienţi descriu doar o jenă sau apăsare uşoară toracică anterioară. Localizarea cea mai tipică a durerii este retrosternală, cu caracter difuz, iar iradierile tipice sunt la baza gâtului, în mandibulă, pe marginea ulnară a braţului stâng, în ambele braţe, în umeri, dorsal sau în brăţară. Uneori, disconfortul poate fi localizat în epigastru, cu iradiere retrosternală. Criza anginoasă are un debut crescendo, la efort sau frig, şi se remite progresiv la întreruperea efortului. Echivalenţele anginoase pot fi singurele manifestări clinice ale bolii coronariene stabile: accese de dispnee, slăbiciune, stări prelipotimice, eructaţii; se întâlnesc mai frecvent la femei şi la vârstnici.

Caractere atipice pentru angina pectorală sunt: 1. durerile accentuate cu mişcarea sau respiraţia, cu presiunea exercitată asupra toracelui, modificate de poziţie; 2. înţepăturile; 3. durerile localizate latero-toracic stâng; 4. durerile persistente şi care nu cedează în 5-10 minute la nitroglicerină; 5. durerea ce ţine doar câteva secunde. Durerea care apare la începutul efortului, apoi dispare odată cu continuarea efortului, după o perioadă de repaus, este considerată ca fiind expresia precondiţionării ischemice[1].

Clasificarea canadiană funcţională a anginei pectorale se bazează pe nivelul de efort la care apare angina:[1]

• CC I: angina apare doar la efort foarte intens şi prelungit. Pacienţii pot face orice efort necesitând peste 7 METs.



• CC II: limitare uşoară a activităţii fizice obişnuite; mersul rapid, urcatul scărilor în aer rece sau vânt precipită angina. Pacienţii fără angina pot face efort necesitând peste 5 METs, dar peste 7 METs prezintă angină.

• CC III: limitare marcată a activităţii fizice. Pacienţii nu pot face efort fizic necesitând mai mult de 5 METs.

• CC IV: incapacitate de exercitare a oricărui efort uzual (de îngrijire) fără discomfot toracic. Nu pot face efort necesitând peste 2 METs.

Examenul clinic poate fi normal; ocazional pot fi prezente semne clinice exprimând factori de risc, cum ar fi obezitate abdominală, tensiunea arterială crescută, xantoame. Examenul aparatului cardiovascular poate evidenţia semnele unei afectări aterosclerotice polivasculare: puls arterial periferic diminuat sau abolit, sufluri vasculare (la auscultaţia abdomenului, a arterelor carotide sau femurale). Examenul cordului este frecvent normal în afara durerii; dacă pacientul este examinat în timpul durerii, poate prezenta tahicardie sinusală şi uşoară creştere tensională.

Explorarea paraclinică ne-invazivă. Explorarea parametrilor *biologici* trebuie să identifice factorii de risc pentru boala aterosclerotică: dislipidemia cu hipercolesterolemie (LDL crescut, HDL redus), anomaliile metabolismului glucidic (toleranţa alterată la glucoză, diabet zaharat), alterarea funcţiei renale etc. Proteina C-reactivă (hs-CRP) ca marker de inflamaţie are valoare aditivă faţă de factorii de risc convenţionali în predicţia riscului de evenimente cardiovasculare.

ECG de repaus este recomandată tuturor pacienţilor cu durere toracică suspectă de a fi angină pectorală. ECG poate fi normală în afara crizei anginoase. Prezenţa undelor Q patologice în mai multe derivaţii, inversărilor de ST-T, BRS, blocurilor bi- şi tri- fasciculare, blocului AV de grad III, aritmiilor ventriculare şi hipertrofiei ventriculare stângi sugerează prognostic sever[4]. Monitorizarea ambulatorie ECG este indicată dacă se suspectează prezenţa tulburărilor de ritm, sau anginei vasospastice[6].

Testul ECG de efort este un prim test de screening pentru pacienţii cu probabilitate moderată de boală coronariană, care au ECG de repaus normală. Rezultatele trebuie interpretate în contextul factorilor de risc; sensibilitatea testului ECG de efort este de 68%, iar specificitatea de 77%. *Testele scintigrafice de efort* sunt recomandate ca primă explorare pentru pacienţii care au anomalii ECG de repaus semnificative (BRS, sindrom WPW, HVS, tulburări importante de repolarizare, stimulare VVI) şi pacienţilor cu test ECG de efort neconcludent; tehnica SPECT („*single-photon emission computed tomography*") cuplată cu efort fizic are o sensibilitate de 88% şi specificitate de 72%, iar SPECT cu stres farmacologic (adenozina) are o sensibilitate de 90% şi specificitate de 82%. *Ecocardiografia de stres* (farmacologic sau efort fizic) are avantajul disponibilităţii mai mari; acurateţea metodei a crescut prin utilizarea contrastului, reproduc- tibilitatea metodei fiind de asemenea înaltă (peste 85%); are o sensibilitate de 85% şi specificitate de 81%.

Ecocardiografia transtoracică permite evaluarea structurală şi funcţională a cordului şi diagnosticul diferenţial, fără însă a avea rol diagnostic direct. *Examenul de rezonanţă magnetică cardiac* permite cuantificarea exactă a ariilor de fibroză miocardică şi evaluarea miocardului viabil (necontractil, dar fără fibroză), fiind utilă în stabilirea indicaţiei de revascularizare la pacienţii cu boală coronariană cronică şi disfuncţie ventriculară severă. *Tomografia computerizată cardiacă (MDCT)* permite calculul scoru-



lui de calciu, care se corelează cu încărcătura aterosclerotică coronariană; capacitatea metodei de a indica boala obstructivă coronariană este relativ redusă (50%), dar valoarea predictivă negativă este înaltă, motiv pentru care se recomandă ca metodă de screening non-invaziv la pacienţi cu risc redus.

Radiografia toracică este recomandată pentru evaluarea altor cauze de durere toracică şi în prezenţa insuficienţei cardiace.

Explorarea invazivă va fi discutată după stratificarea riscului.

Diagnostic diferenţial

Principalele afecţiuni cu care trebuie făcut diagnosticul diferenţial al durerii anginoase sunt afecţiuni cardiace, digestive, respiratorii, musculoscheletale, şi tulburări psihice.

Afecţiunile cardiace care intră în diagnosticul diferenţial al anginei pectorale sunt:

• Pericardita şi miopericardita acută.
• Sindroamele coronariene acute cu durere de durată scurtă.
• Disecţia de aortă toracică (forme atipice, cu durere de scurtă durată).

Afecţiunile digestive care intră în diagnosticul diferenţial al anginei pectorale sunt:

• Tulburările de motilitate şi refluxul gastroesofagian; acestea pot produce disconfort retrosternal iradiat spre baza gâtului, de obicei legat de alimentaţie, cu durată mai lungă şi care poate ceda la nitroglicerină (reduce spasmul esofagian); necesită explorare endoscopică pentru evaluare.

• Boala ulceroasă; aceasta poate produce durere epigastrică şi la baza sternului, nelegată de efort, cu durere crescută de palparea epigastrică.

• Colica biliară; aceasta poate iradia în epigastru, substernal şi interscapulovertebral; durerea este persistentă şi asociază modificări biologice şi imagistice.

Afecţiunile pleuropulmonare care intră în diagnosticul diferenţial al anginei pectorale sunt:

• Pleurita, pleurezia.

• Hipertensiunea arterială pulmonară severă asociată cu angina prin ischemie de ventricul drept precipitată de efort fizic.

• Tromboembolismul pulmonar produce tipic dispnee, dar durerea toracică poate fi prezentă (mai ales în infarctul pulmonar).

Afecţiuni musculoscheletale care intră în diagnosticul diferenţial al anginei pectorale sunt:

• Sindromul Tietze (costocondrita cu durere de perete toracic anterior, accentuată la palpare).

• Radiculita cervicală.
• Sindromul de compresie a plexului cervical prin coasta cervicală.

Afecţiuni psihice care intră în diagnosticul diferenţial al anginei pectorale sunt:

• Anxietatea, atacurile de panică.
• Hiperventilaţia.
• Depresia.
• Tulburări somatiforme.



Hipertiroidia, anemia, hipoxemia datorată bolilor pulmonare avansate, valvulopatiile aortice severe, cardiomiopatia hipertrófica obstructivă, abuzul de cocaină, sunt condiţii clinice care pot genera angina pectorală în absenţa unor leziuni semnificative coronariene şi trebuie evaluate în diagnosticul diferenţial.

Stratificarea riscului

Algoritmul de stratificare a riscului în boala coronariană stabilă se bazează pe evaluarea ne-invazivă, stabilită în raport cu probabilitatea pre-test de boală coronariană[6] şi anume[1]:

Risc înalt (mortalitate >3%/an):

1. Disfuncţie ventriculară stângă severă de repaus (FEVS <35%);
2. Disfuncţie ventriculară stângă severă la efort (FEVS <35%);
3. Test ECG de efort pozitiv, cu criterii de severitate;
4. Defecte mari de perfuzie la scintigrafia de stres sau defecte multiple;
5. Defecte fixe, întinse, de perfuzie, dilataţie ventriculară şi captare pulmonară de radioizotop (Tl-201);
6. Tulburări de cinetică pe mai mult de 2 segmente la ecocardiografia de stres, la doze mici de dobutamină (<10 pg/kg/min);
7. Ischemie extensivă la ecocardiografia de stres.

Risc intermediar (mortalitate 1-3%/an):

1. Disfuncţie ventriculară stângă uşoară-moderată (FEVS 35-49%);
2. Scor de risc intermediar la testul ECG de efort;
3. Defecte moderate de perfuzie la scintigrafia miocardică de stres;
4. Tulburări limitate de cinetică la ecocardiografia de stres, induse la doze mari de dobutamină.

Risc redus (mortalitate <l%/an):

1. Scor de risc redus la testul ECG de efort;
2. Defecte mici sau absente la scintigrafia miocardică de stres;
3. Absenţa tulburărilor de cinetică la ecocardiografia de stres, sau tulburări minime.

Arteriografia coronariană în urma evaluării ne-invazive este recomandată pacienţilor cu risc înalt. Arteriografia coronariană ca *primă metodă de evaluare* este recomandată la pacienţii supravieţuitori unui episod de moarte subită sau cu aritmii ventriculare maligne, precum şi pacienţilor cu boală coronariană cronică ce dezvoltă manifestări de insuficienţă cardiacă.

Tratament

Obiectivele majore ale tratamentului sunt:

• Reducerea deceselor premature;
• Prevenirea complicaţiilor bolii coronariene (infarctul miocardic, insuficienţa cardiacă);
• Menţinerea/restaurarea nivelului de activitate şi capacităţii funcţionale;
• Eliminarea/reducerea simptomelor de ischemie miocardică;
• Reducerea costurilor de îngrijire, reducând efectele adverse ale terapiilor, spitalizările şi investigaţiile ne-necesare.

Pentru a atinge aceste obiective sunt necesare mai multe strategii: educarea pacienţilor privind stilul de viaţă şi opţiunile terapeutice, identificarea factorilor



agravanţi ai bolii coronariene, modificarea factorilor de risc prin metode farmacologice şi non-farmacologice, utilizarea tratamentelor farmacologice cu dovezi de ameliorare a prognosticului, utilizarea terapiei de revascularizare intervenţională sau chirurgicală atunci când sunt dovezi de ameliorare a evoluţiei pacientului[1, 2].

Controlul factorilor de risc include:

1. Renunţarea la fumat;
2. Tratamentul şi controlul hipertensiunii arteriale, dislipidemiei, diabetului zaharat şi obezităţii;
3. Antrenamentul fizic şi includerea în programe de reabilitare cardiacă;
4. Evaluarea simptomelor de depresie şi consiliere psihologică.

Terapia de prevenţie a riscului de infarct şi deces se realizează cu:

- aspirină 75-160 mg/zi, indefinit;
- clopidogrel 75 mg/zi la pacienţii intoleranţi la aspirină;
- beta-blocante la pacienţii care au avut un sindrom coronarian acut, şi la toţi pacienţii cu FEVS <40% (de elecţie carvedilol, metoprolol succinat, bisoprolol, nebivolol);
- inhibitori de enzima de conversie (IEC) pentru toţi pacienţii care asociază diabet zaharat, hipertensiune arterială, sau FEVS <40%; antagonişti de receptori de angiotensină (sartani) pentru pacienţii intoleranţi la IEC;
- statine.

Terapia medicamentoasă antianginoasă constă în:

- *nitroglicerina* sublingual este recomandată pentru ameliorarea promptă a angi- nei pectorale;
- *beta-blocantele* trebuie administrate în prima linie pentru ameliorarea simptomelor;
- *calciu-blocantele sau nitraţi* cu acţiune prelungită sunt recomandate pentru controlul simptomelor la pacienţii care nu tolerează beta-blocante;
- *calciu-blocantele sau nitraţi* cu acţiune prelungită sunt recomandate în combinaţie cu beta-blocante la pacienţii care nu au răspuns iniţial la beta-blocante;
- *calciu-blocantele non-dihidropiridinice* (verapamil sau diltiazem) pot fi alese ca primă opţiune în loc de beta-blocant, în special la cei cu contraindicaţii la beta-blocante;
- alte terapii antianginoase, cum ar fi *nicorandilul* (activator de canale de K), *ivabradina* (inhibitor de curent *If*), *ranolazina sau trimetazidina* sunt recomandate la pacienţii intoleranţi la beta-blocante, sau în asociere cu beta-blocante.

Ghidul ESC 2013 recomandă în prima linie nitraţi cu durată scurtă în asociere cu beta-blocante sau calciu-blocante, sau combinaţia lor, iar în a doua linie ivabradina, nitraţi cu acţiune prelungită, nicorandil, ranolazina, sau trimetazidina[6].

Terapia de revascularizare. Scopul terapiei de revascularizare este ameliorarea supravieţuirii şi controlul simptomelor; revascularizarea vizează leziunile vasculare critice (>70%, iar pentru trunchiul coronarei stângi >50%). Angioplastia coronariană (PCI) sau by-pass-ul aorto-coronarian (CABG) sunt recomandate pentru pacienţi cu una sau mai multe stenoze coronariene semnificative şi care continuă să prezinte angină sub tratament farmacologic maximal sau prezintă risc înalt la stratificarea riscului.



PCI vs. terapia farmacologică maximală. Nici unul dintre studiile majore (BARI, COURAGE) nu a demonstrat creşterea supravieţuirii sau reducerea riscului de infarct miocardic cu PCI; beneficiul obţinut constă în principal în controlul simptomelor[2].

CABG vs. terapia farmacologică maximală. Dovezile de superioritate a CABG versus terapia medicamentoasă provin din studii din anii 1980, care au documentat eficacitatea CABG în boala tricoronariană şi leziunea de trunchi de arteră coronară stângă.

Bibliografie

1. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine ELSEVIER SAUNDERS 2012; p. 1210-1258.
2. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease. J Am Coll Cardiol 2012.
3. A. Bayes de Luna, M. Fiol-Sala. Electrocardiography in Ischemic Heart Disease. Blackwell 2008: 216-278
4. E. Topol. Textbook of Interventional Cardiology. ELSEVIER SAUNDERS 2012; p. 209-223.
5. Jose-Luis Zamorano, J. Bax, F. Rademakers, J. Knuuti. The ESC Textbook of Cardiovascular Imaging. Springer 2010; p.223-304.
6. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J, Aug 2013.

7.2 ALTE FORME DE BOALĂ CARDIACĂ ISCHEMICĂ

Crina Sinescu, Suzana Guberna, Lucian Axente

Angina microvasculară

Definiţie

Angina microvasculară sau sindromul X coronarian reprezintă prezenţa simptomelor tipice de ischemie miocardică, însoţite de modificări obiective de ischemie, dar cu artere coronare normale angiografic. Boala este mai frecventă la femei, cu un raport femei/bărbaţi de 3:1[1]

Fiziopatologie

Patogeneza anginei microvasculare este neclară până în acest moment. Probabil aceasta este multifactorială şi este legată de factorii de risc cardiovasculari. Numeroase mecanisme au fost propuse pentru a explica apariţia acestui sindrom, cum ar fi: disfuncţia endotelială[2], insulinorezistenţa[3], ischemia microvasculară, controlul autonom anormal[4], deficienţa de estrogeni[5] etc.

Diagnostic pozitiv

Tablou clinic. Pacienţii cu angină microvasculară sunt de obicei mai tineri ca cei cu angină datorată bolii coronariene aterosclerotice, 70-80% dintre aceştia fiind femei



în premenopauză[6]. Durerea este de cele mai multe ori indusă de efort şi calmată de repaus, în doar 50% dintre cazuri este tipică. Afectarea microvasculară este sugerată de durata mai lungă a durerii după înteruperea efortului, de relaţia inconstantă cu modificările ECG şi de răspunsul lent sau inconstant la administrarea de nitroglicerină[6]. De asemenea, pacienţii pot relata oboseală generalizată după cuparea episodului dureros. Examenul fizic este de obicei normal.

Investigaţii paraclinice. *ECG-ul de repaus* este normal între episoadele dureroase. În timpul durerii pot apărea modificări de segment ST şi undă T sugestive de ischemie. Pentru diagnostic, cel puţin un test de inducere al ischemiei miocardice *(ECG de efort, scintigrama de perfuzie de efort sau ecocardiografia de stres)* trebuie să fie pozitiv. *Coronarografia* este obligatorie pentru excluderea bolii coronariene aterosclerotice. *Determinarea rezervei de flux coronarian* prin metode invazive reprezintă testul standard de diagnostic al ischemiei microvasculare.

Diagnosticul diferenţial se va face cu alte forme de angină pectorală (angină vasospastică, angină datorată bolii coronariene), cu afecţiuni ale tubului digestiv, boli neuromusculare, boli pulmonare şi afecţiuni psihiatrice.

Tratament. Întrucât prognosticul acestei boli este bun, tratamentul se adresează mai ales ameliorării calităţii vieţii. Nu există terapie standard, abordarea fiind una empirică şi individualizată, şi anume:

• Modificarea stilului de viaţă: măsurile vizează abandonul fumatului, dieta, scăderea ponderală, exerciţiul fizic.

Tratament farmacologic: β-*blocantele,* mai ales cele β1 selective, par a fi cea mai eficientă terapie pentru reducerea frecvenţei şi severităţii episoadelor anginoase, ameliorând toleranţa la efort[7]. *IEC* sunt eficienţi, probabil prin ameliorarea disfuncţiei endoteliale. *Substituţia estrogenică* reduce semnificativ frecvenţa episoadelor anginoase; acest beneficiu trebuie pus în balanţă cu creşterea riscului de maladie tromboembolică venoasă şi cancer de sân[5]. *Nitraţii* cu durată lungă de acţiune au efect la cei la care nitroglicerina administrată sublingual opreşte episodul anginos.

Nicorandilul sau *trimetazidina* pot reduce frecvenţa episoadelor anginoase.

Ischemia silenţioasă

Definiţie

Ischemia silenţioasă reprezintă documentarea ischemiei în absenţa anginei sau echivalenţelor de angină. Dovezile obiective ale ischemiei miocardice pot fi obţinute prin mai multe modalităţi (Holter ECG, test ECG de efort, ecocardiografie de stres), care evidenţiază modificări tranzitorii de segment ST sau anomalii de cinetică, în absenţa simptomelor anginoase[8]. Prevalenţa ischemiei silenţioase este de aproximativ 5%. La bolnavii cu angină pectorală stabilă prezenţa episoadelor silenţioase este de cca 36-38%, iar la cei cu angină instabilă, în aproape toate cazurile. La risc sunt pacienţii cu antecedente de infarct miocardic şi pacienţii diabetici. Cardiomiopatia indusă de episoadele de ischemie silenţioasă este printre cele mai frecvente cauze de insuficienţă cardiacă.

Fiziopatologie

Mecanismul ischemiei silenţioase este neclar, rezultând probabil din combinaţia dintre sensibilitatea scăzută la stimuli dureroşi şi disfuncţia microvasculară[8]. Pacienţii cu ischemie silenţioasă par să aibă un prag crescut al durerii şi pentru alte forme ale



acesteia. O altă ipoteză propusă este aceea că angina este ultima care apare în secvenţa modificărilor ischemice, iar în cazul ischemiei silenţioase stimulul ischemic este mai puţin intens. Diabeticii au şi neuropatie, ca factor adiţional ce contribuie la apariţia ischemiei silenţioase.

Diagnostic pozitiv

Monitorizarea Holter ECG oferă informaţii diagnostice importante şi ajută la stratificarea riscului. Are o sensibilitate de cca. 79% şi o specificitate de cca 75%[9]. În aproximativ 30% dintre cazuri Hoherul ECG nu este suficient pentru a detecta ischemia silenţioasă[10]. Episoadele de ischemie silenţioasă au o variaţie circadiană şi sunt mai frecvente în timpul dimineţii. Prezenţa episoadelor ischemice nocturne indică o afectare bi- sau tri- coronariană sau a trunchiului coronarei stângi. *Testul ECG de efort* are sensibilitate de 68% şi specificitate de 77% în detectarea ischemiei silenţioase (modificări ECG semnificative la efort, fără să fie însoţite de angină), cu valori mai mici ale acestor parametri la femei[11].

Ecocardiografia de stres poate pune în evidenţă apariţia de anomalii de cinetică parietală în absenţa simptomelor anginoase. *Coronarografia* este indicată la pacienţii cu risc înalt.

Prognostic

Prognosticul este cu atât mai prost cu cât episoadele de ischemie silenţioasă sunt mai frecvente, mai lungi şi subdenivelarea segmentului ST este mai mare (risc înalt).

Tratament. Deşi cele mai multe dintre medicamentele antiischemice sunt eficiente pentru reducerea frecvenţei şi severităţii episoadelor anginoase, eficacitatea lor în tratamentul ischemiei silenţioase este variabilă. Astfel, beta-blocantele par să fie cele mai eficiente, scăzând durata episoadelor de ischemie silenţioasă cu 69% şi frecvenţei acestora cu 59%; antagoniştii de canale de calciu sunt mai puţin eficienţi decât beta-blocantele în timp ce nitraţii suprimă ischemia la doar 35% din pacienţi.[10]

Angină variantă (Prinzmetal)

Definiţie

Angina variantă este forma de angină pectorală produsă prin spasm coronarian localizat la nivelul unei artere coronare epicardice mari, determinând ischemie critică, de obicei transmurală, în regiunea tributară acelei artere. Pe ECG se asociază supradenivelare de segment ST tranzitorie. Angina apare de obicei în a doua parte a nopţii (orar fix), în repaus, şi are durată prelungită (de obicei sub 30 min). Se poate asocia cu episoade de aritmii şi/sau progresia către un SCA. Prinzmetal a folosit termenul de angină variantă şi a speculat că afecţiunea se datorează vasospasmului[12]. Angina vasospastică reprezintă aproximativ 2% din totalul cazurilor de angină. Vârsta de apariţie este în majoritatea cazurilor între 50-60 de ani, iar raportul pe sexe este de 5:1 bărbaţi/femei. Fumatul reprezintă singurul factor de risc recunoscut pentru angină vasospastică. Rar, se poate asocia cu alte afecţiuni ce au ca substrat vasospasmul (migrena, sindromul Raynaud)[13].

Fiziopatologie

Spasmul coronarian rezultă din interacţiunea a doi factori: 1. Hiper-reactivitatea locală la stimuli vasoconstrictori a unui segment coronarian; şi 2. Stimuli vasocons- trictori care declanşează spasmul în segmentul hiperreactiv.



Diagnostic pozitiv

Tablou clinic

Angina Prinzmetal se manifestă tipic prin simptome de tip anginos, de repaus, cu pattern circadian, mai ales în a doua jumătate a nopţii şi în primele ore ale dimineţii[14]. Durata episoadelor este variabilă între 30 de secunde şi până la episoade de 15-20 minute. De obicei durerea răspunde prompt la administrarea de nitraţi sublingual. Capacitatea de efort a pacienţilor cu angină vasospastică este păstrată, însă la aproximativ un sfert dintre aceştia efortul poate induce vasospasmul coronarian. Afecţiunea poate evolua în perioade în care atacurile anginoase să fie frecvente pentru ca apoi pacientul să fie liber de simptome zile - săptămâni. În cazuri severe, se poate asocia cu aritmii ventriculare maligne sau blocuri atrio-ventriculare, astfel încât poate să survină moartea subită. Tipul de aritmie este determinat de vasul implicat, apărând mai ales blocuri când spasmul este pe coronara dreaptă şi tahicardie ventriculară când spasmul este pe interventriculara anterioară. În majoritatea cazurilor, vasospasmul apare pe stenoze fixe, însă o proporţie variabilă de pacienţi au coronare epicardice aparent normale angiografic. Deşi spasmul este mai probabil să apară în prezenţa leziunilor aterosclerotice, absenţa factorilor de risc tradiţionali pentru ateroscleroză, cu excepţia fumatului, pledează pentru angină vasospastică. Examenul clinic între episoadele dureroase poate fi în întregime normal. În timpul durerii poate fi normal sau pot apărea fenomene datorate insuficienţei ventriculare, cum ar fi raluri pulmonare, galop, suflu de insuficienţă mitrală. **ECG-ul în durere** pune în evidenţă supradenivelarea segmentului ST în 2 derivaţii contigue, cu dispariţia modificării în afara durerii. În cazuri severe se poate produce inversiunea undei T care poate persista ore-zile[15]. Supradenivelarea de segment ST poate apărea succesiv/concomitent în teritorii diferite, ceea ce reprezintă un marker de prognostic prost. Mai pot apărea unde R gigante, tulburări de ritm şi de conducere. **Monitorizarea Holter ECG** permite caracterizarea cu acurateţe mai mare a frecvenţei şi duratei episoadelor de vasospasm, întrucât unele episoade pot fi asimptomatice. **Testul ECG de efort** are valoare limitată în diagnosticul anginei vasospastice. **Ecocardiografia** este utilă în diagnosticul diferenţial cu alte cauze de durere toracică. **Testele de provocare** sunt rar folosite în practica clinică. Cel mai folosit este testul la ergonovină. Ergonovina este un alcaloid extras din secara cornută care stimulează receptorii α-adrenergici şi serotoninergici. Coronarele normale răspund la ergonovină prin spasm uşor difuz, în timp ce coronarele anormale vor răspunde prin spasm focal intens. Pentru un test valid nitraţii şi blocantele de calciu trebuie oprite cu 48 de ore înainte. Administrarea intracoronariană este preferată, putându-se evalua succesiv atât sistemul coronarian stâng, cât şi cel drept. Testul la ergonovină va fi efectuat doar la cei cu coronare normale, în condiţiile unei monitorizări stricte, întrucât există risc de aritmii şi necroză miocardică. Contraindicaţiile testului sunt reprezentate de sarcină, hipertensiunea severă, disfuncţia sistolică severă de ventricul stâng, aritmii ventriculare necontrolate, infarct miocardic recent. **Coronarografia** este recomandată la toţi pacienţii cu angină Prinzmetal. Majoritatea pacienţilor prezintă plăci excentrice de 30-50%. Spasmul focal apare mai frecvent în primul centimetru al unei obstrucţii coronariene şi mai frecvent pe coronara dreaptă. Evidenţierea unei punţi miocardice are implicaţii, acestea fiind asociate cu vasospasm mai sever[16].



Diagnosticul diferenţial se face cu: 1. SCA; 2. Disecţia de aortă; 3. Spasmul esofagian/boala de reflux gastroesofagian; 4. Pericardita acută; 5. Consumul de cocaină (care induce vasospasm).

Complicaţiile cele mai importante sunt reprezentate de infarctul miocardic şi aritmiile ventriculare/blocurile atrioventriculare. Rata de apariţie a infarctului miocardic la pacienţii cu angină Prinzmetal poate atinge 30%. Prognosticul e determinat de boala coronariană subiacentă[17]. Aritmiile ventriculare/blocurile atrioventriculare pot genera instabilitate hemodinamică şi moarte subită. Riscul de moarte subită este de circa 2% şi este mai mare la pacienţii cu spasm pe mai multe coronare şi cu istoric de aritmii în timpul atacurilor[18]. În cazuri selecţionate poate fi luat în discuţie defibrilatorul implantabil. Angina Prinzmetal se poate asocia cu mortalitate şi morbiditate semnificativă, supravieţuirea fără infarct fiind de 60-95% la 5 ani. Determinanţii independenţi ai supravieţuirii fără infarct sunt folosirea antagoniştilor canalelor de calciu, existenţa şi severitatea bolii coronariene, precum şi spasmul multicoronarian[19]. Prognosticul s-a ameliorat net de la introducerea în terapie a antagoniştilor canalelor de calciu. Prognosticul este favorabil la pacienţii fără leziuni coronariene, fiind mai puţin favorabil la pacienţii care asociază leziuni coronariene semnificative.

Tratamentul constă în: 1. Schimbarea stilului de viaţă (oprirea fumatului, scădere ponderală, dietă şi antrenament fizic); şi 2. Tratament farmacologic. **Antagoniştii canalelor de calciu,** indiferent de clasă/generaţie, sunt eficienţi în tratamentul anginei Prinzmetal; în plus, previn recurenţa aritmiilor ventriculare la supravieţuitorii unei morţi subite cardiace. Durata tratamentului este, de obicei, pentru toată viaţa. La oprirea tratamentului se poate produce rebound. **Nitraţii** tratează eficient episoadele de angină în câteva minute; nu previn însă vasospasmul. **Beta-blocantele** sunt eficiente în combinaţie cu antagoniştii canalelor de calciu în controlul simptomelor în angină vasospastică; cu toate acestea, beta-blocantele singure (neasociate unui calciu blocant) sunt contraindicate, întrucât blocarea receptorilor (3 defrenează receptorii a care mediază coronaro- constricţia şi astfel simptomele pot fi agravate. O cincime dintre pacienţi pot continua să dezvolte vasospasm, în ciuda terapiei maxime medicamentoase. **Revascularizarea miocardică** a fost folosită la pacienţii cu vasospasm rezistent la terapia medicamentoasă[20]. Rezultatele revascularizării chirurgicale au fost variabile, în medie intervenţia de by-pass aorto-coronarian oferind beneficii clinice la mai puţin de 50% dintre pacienţi[21]. Eficienţa tratamentului chirurgical este mai mare la pacienţii care au leziuni coronariene semnificative (în caz contrar există risc ridicat de obstrucţie precoce a graftului). Astfel, by-pass-ul aortocoronarian la cei fără stenoze coronariene ar trebui rezervat pacienţilor cu ischemie ameninţătoare de viaţă, refractari la terapia medicamentoasă maximală. Efectuarea unei plexectomii complete oferă beneficii adiţionale[22]. Revascularizarea prin angioplastie coronariană cu stent poate fi eficientă la pacienţi selecţionaţi cu vasospasm refractar la tratamentul medical, care asociază boală coronariană aterosclerotică cu stenoze uşoare-moderate, la care segmentul vasospastic poate fi clar identificat. Cu toate acestea, spasmul coronarian poate apărea în alte zone ale coronarelor şi de aceea este importantă continuarea terapiei medicamentoase cel puţin 6 luni de la efectuarea angioplastiei.



Insuficienţa mitrală ischemică

Definiţie

Insuficienţa mitrală ischemică, complicaţie a bolii coronariene ischemice acute sau cronice, este o entitate frecventă ce determină prognostic nefavorabil. Din punct de vedere clinic, insuficienţa mitrală ischemică poate fi acută şi cronică. Insuficienţa mitrală ischemică acută, discutată la complicaţiile STEMI, este prost tolerată clinic şi are un prognostic nefavorabil, fără un tratament adecvat rapid. Insuficienţa mitrală ischemică cronică, secundară unui infarct miocardic, determină un risc relativ dublu de mortalitate pe termen scurt şi creşte incidenţa insuficienţei cardiace[23].

Fiziopatologie

Insuficienţa mitrală ischemică acută determină o supraîncărcare de volum bruscă atât a atriului stâng, cât şi a ventriculului stâng, conducând la o creştere a presiunii în atriul stâng şi în amonte; acest lucru provoacă congestie pulmonară acută. Insuficienţa mitrală ischemică cronică se dezvoltă lent, determinând hipertrofia excentrică a ventriculului stâng secundar supraâncărcării de volum. Insuficienţa mitrală ischemică cronică poate avea un caracter **dinamic,** severitatea ei accentuându-se în timpul episoadelor de ischemie miocardică.

Diagnostic pozitiv

Tablou] clinic

Insuficienţa mitrală ischemică acută determină edem pulmonar acut, cu risc vital imediat. Insuficienţa mitrală ischemică cronică este bine tolerată, dar dilatarea ventriculului stâng determină în cele din urmă insuficienţă cardiacă. Persoanele în faza cronică compensată pot fi asimptomatice şi au toleranţă normală de efort. Suflul sistolic este semnul clinic cel mai important. **Ecocardiografia** transtoracică (şi eventual transesofagiană) este examinarea principală şi trebuie să includă evaluarea severităţii, a mecanismului de apariţie, a posibilităţilor de reparare şi, în final, a consecinţelor hemodinamice. în cazul în care se suspectează o insuficienţă mitrală dinamică, cuantificarea acesteia în timpul efortului, prin **ecocardiografie de stres,** este recomandată. **Coronarografia** este indicată pentru detectarea bolii coronariene asociate, atunci când insuficienţa mitrală este severă şi se planifică o intervenţie chirurgicală[24].

Diagnosticul diferenţial se face cu alte etiologii de insuficienţă mitrală cum ar fi cea reumatismală, degenerativă sau post-endocarditică.

Prognostic. Prezenţa insuficienţei mitrale ischemice este asociată cu morbiditate şi mortalitate crescută. Insuficienţa mitrală ischemică cronică este un predictor independent de deces cardiovascular[25].

Tratament. Tratamentul insuficienţei mitrale ischemice acute presupune intervenţie chirurgicală de urgenţă, după stabilizarea hemodinamică prin balon de contrapulsaţie şi vasodilatatoare. Pentru insuficienţa mitrală ischemică cronică, **tratamentul medicamentos** este de primă intenţie, înainte de a apela la terapia chirurgicală. Sunt recomandate următoarele clase de medicamente: inhibitorii enzimei de conversie (sau un blocant al receptorilor de angiotensină, dacă IEC nu sunt toleraţi), beta-blocantele, antagoniştii de aldosteron; un diuretic de ansă este recomandat a se adăuga în prezenţa semnelor şi/sau simptomelor de insuficienţă cardiacă. La pacienţii cu componentă dinamică, episoadele de dispnee acută pot fi tratate cu nitroglicerină sublingual şi/sau nitraţi retard. **Angioplastia coronariană** poate determina reducerea insuficienţei mitrale



cronice ischemice, în special la pacienţii cu regurgitare moderată şi boală bi- sau tri- vasculară complet revascularizabilă. Insuficienţa mitrală ischemică cronică severă are **indicaţie chirurgicală,** mai ales dacă FE este >30% şi pacientul necesită by-pass aorto- coronarian[24]. Pentru insuficienţa mitrală ischemică cronică moderată, terapia chirurgicală este de preferat la pacienţii la care se efectuează by-pass aortocoronarian, dacă este posibilă repararea valvulară (nu înlocuirea cu o proteză)[24]. Mortalitatea operatorie este mai mare decât în insuficienţa mitrală non-ischemică, iar prognosticul pe termen lung mai puţin satisfăcător. Deşi insuficienţa mitrală ischemică *"per se"* nu este o indicaţie pentru **terapia de resincronizare cardiacă,** aceasta produce o scădere a insuficienţei mitrale ischemice prin creşterea forţei de închidere şi a resincronizării muşchilor papilari. Recent, au fost puse la punct mai multe **tehnici percutane** pentru tratamentul insuficienţei mitrale ischemice. Dintre acestea, cea mai bine studiată este implantarea de clipsuri, care "prind" cele două foiţe mitrale cu menţinerea coaptării şi apoziţiei corecte în sistolă a acestora (tehnica Alfieri)[26].

Bibliografie

1. Cannon RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 1988; 62:1338-43.
2. Kaski JC. Cardiac syndrome X and microvascular angina. In: Kaski JC, ed. Chest Pain With Normal Coronary Angiograms: Pathogenesis, Diagnosis and Management. Kluwer Academic Publishers. London, UK 1999:1-12.
3. Dean JD et al. Hyperinsulinaemia and microvascular angina ("syndrome X"). Lancet 1991; 337:456- 457.
4. Rosano GM et al. Abnormal autonomic control of the cardiovascular system in syndrome X. Am J Cardiol 1994; 73:1174-9.
5. Rosano GM et al. 17-beta-estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. J Am Coll Cardiol 1996; 28:1500-5.
6. Kaski JC et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. J Am Coll Cardiol 1995; 25:807-14.
7. Lanza GA et al. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. Am J Cardiol 1999; 84:854-6.
8. Maseri A. Ischemic Heart Disease: A Rational Basis for Clinical Practice and Clinical Research. New York: Churchill Livingstone; 1995.
9. Kunkes SH et al. Use of the ambulatory ECG to diagnose coronary artery disease. J Electrocardiol 1980; 13:341-6.
10. Caussé C et al. Frequency and detection rate of silent myocardial ischemia by Holter monitoring in patients with stable coronary insufficiency under treatment. Study of 95,725 recorded hours. Arch Mal Coeur Vaiss 2001; 94:779-84.
11. Gianrossi R et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta- analysis. Circulation 1989; 80:87-98.
12. Prinzmetal M et al. A variant form of angina pectoris. Am J Med 1959; 27:375-388.
13. Rosamond W. Are migraine and coronary heart disease associated? An epidemiologic review. Headache 2004; 44 Suppl LS5-12.
14. Yasue H et al. Coronary artery spasm-clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. J Cardiol 2008; 51:2-5.
15. Miwa K et al. Two electrocardiographic patterns with or without transient T-wave inversion during recovery periods of variant anginal attacks. Jpn Cire J 1983; 47:1415-22.



16. Sung II I et al. TCT-436 Association of myocardial bridge and acetylcholine dose response in patients with vasospastic angina. J Am Coll Cardiol 2012;60:
17. Mishra PK. Variations in presentation and various options in management of variant angina. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29:748-59.
18. Onaka H et al. Prognostic significance of the pattern of multivessel spasm in patients with variant angina. Jpn Circ J 1999; 63:509-13.
19. Yasue H et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. Circulation 1988; 78:1-9.
20. Yasue H et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. Circulation 1988; 78:1-9.
21. Mishra PK. Variations in presentation and various options in management of variant angina. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29:748-59.
22. Bertrand ME et al. Surgical treatment of variant angina: use of plexectomy with aortocoronary bypass.
23. Circulation 1980; 61:877-82.
24. Yuchi H et al. Ischemic mitral regurgitation in search of the culprit. J Am Coll Cardiol Img 2013; 6:235- 237.
25. Vahanian A et al. Task Force Members. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012).
26. Pierard LA et al. Ischaemic mitral regurgitation: pathophysiology, outcomes and the conundrum of treatment. Eur Heart J 2010.
27. Feldman T et al. EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. New Engl J Med 2011; 364:1395-1406.

7.3 SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE CU SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

Carmen Ginghină, Cosmin Călin, Dan Deleanu, loan M. Coman, Bogdan A. Popescu

Definiţia şi clasificarea sindroamelor coronariene acute (SCA) au fost discutate în cadrul capitolului „Sindroamele coronariene acute fără supradenivelare de segment ST". Acest capitol abordează în particular infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI).

Etiologie

Necroza miocardică din STEMI este consecinţa ocluziei unei artere coronare mari prin tromboză sau, mai rar, embolie. Tromboza intracoronariană este cel mai frecvent o complicaţie a unei *leziuni aterosclerotice* preexistente, o placă de aterom complexă, neregulată, instabilă, care prezintă rupturi sau fisuri superficiale[1]. O mare parte dintre trombozele coronariene (până la 75%) se produc la nivelul plăcilor de aterom ce realizează stenoze largi sau moderate, potenţiale plăci de aterom cu risc de tromboză putând exista chiar şi la nivelul unor segmente ale arborelui coronarian aparent normale angiografic. În situaţii particulare, STEMI se poate produce *în lipsa ateroscleros-*



zei coronariene (aproximativ 10% din cazuri), în cadrul unor boli ale arterelor coronare care se pot asocia în evoluţie cu ocluzie arterială (de exemplu: vasculitele cu determinare coronariană, disecţia de aortă propagată la nivelul arterelor coronare, traumatismele arterelor coronare, spasmul coronarian prelungit etc.). Ocluzia coronariană poate să apară şi secundar unor embolii coronariene în contextul endocarditei infecţioase, prezenţei trombilor sau tumorilor în cordul stâng, emboliei paradoxale în cazul existenţei unei tromboze venoase profunde etc.

Morfopatologie

Din punct de vedere morfopatologie sunt descrise trei stadii de evoluţie a STEMI: **faza acută** (necroza miocardică), **faza de evoluţie** (dezvoltarea ţesutului de granulaţie) şi **faza de infarct miocardic vechi** (cicatrizarea zonei necrozate)[2]. Examenul morfopatologic arată în majoritatea cazurilor ocluzia totală a arterei coronare implicate în producerea STEMI. Trombii sunt de obicei mari, aderenţi de endoteliu, conţin plachete, fibrină, eritrocite şi leucocite. În cele mai multe cazuri tromboza survine la nivelul unei plăci de aterom instabile, la care analiza histopatologică evidenţiază existenţa unui proces de inflamaţie activă la nivelul arterei coronare implicate, inflamaţie care poate fi pusă în evidenţă prin nivelele crescute ale markerilor serici de inflamaţie (proteina C reactivă, interleukina-6). Există un număr mic de pacienţi cu STEMI (<5%) care prezintă la examenul morfopatologie artere coronare normale[2]. La aceştia mecanismele implicate ar putea fi liza spontană a unui embol intracoronarian, un agregat plachetar ocluziv tranzitoriu sau un episod prelungit de spasm coronarian sever.

Fiziopatologie

La nivelul zonei de miocard vascularizat de artera coronară ocluzionată miocitele şi pierd capacitatea de a se contracta, alterarea funcţiei lor progresând în raport cu severitatea ischemiei. Cu cât fluxul anterograd prin artera care deserveşte teritoriul afectat este mai slab şi cu cât reţeaua de colaterale de la nivel miocardic este mai puţin dezvoltată, cu atât ischemia va fi mai severă şi consecinţele ei asupra funcţiei con- tractile vor fi mai mari. Studiile de imunohistochimie şi microscopie electronică au arătat că în primele 30 de minute de la debutul unei ischemii severe modificările sunt potenţial reversibile[2]. După aproximativ 30 de minute de ischemie severă începe să apară necroza miocardică, care progresează dinspre zona subendocardică (cea mai vulnerabilă la ischemie) spre zona subepicardică.

Procesul de remodelare ventriculară stângă postinfarct miocardic include modificările de morfologie şi geometrie ventriculară care implică atât zona miocardului infarctat, cât şi segmentele adiacente şi pe cele aflate la distanţă. Ca o consecinţă a STEMI, funcţia ventriculului stâng (VS) va fi afectată. Creşterea rigidităţii peretelui VS în diastolă apare precoce chiar şi în infarctele de mici dimensiuni, cu apariţia disfuncţiei diastolice, cu creşterea presiunii telediastolice intraventriculare stângi. Funcţia de pompă a VS (funcţia sistolică) scade în condiţiile în care o cantitate mare de miocard este supusă injuriei ischemice. Apariţia semnelor şi simptomelor de insuficienţă cardiacă şi amploarea acestora depind de cantitatea de miocard cu contractilitate afectată; astfel,



tabloul clinic de insuficienţă cardiacă apare dacă peste 25% din miocardul VS este afectat, iar şocul cardiogen apare de obicei la o afectare a peste 40% din miocardul VS[2]. Iniţial, în zonele neinfarctate poate să apară o creştere compensatorie a funcţiei con- tractile ca rezultat al stimulării sistemului nervos simpatic şi mecanismului Frank- Starling. Ulterior, în aproximativ 2 săptămâni, aceste modificări dispar treptat.

În evoluţia unui STEMI, în zona irigată de artera ocluzionată există atât arii de miocard necrozat, cât şi zone de miocard cu ischemie potenţial reversibilă. Recuperarea funcţiei miocardice depinde de durata ischemiei. După o *ischemie acută* urmată de restabilirea fluxului coronarian o parte din miocardul reperfuzat poate continua să prezinte disfuncţie contractilă în ciuda reperfuziei, disfuncţie reversibilă într-o perioadă de zile sau săptămâni, situaţie care poartă numele de **miocard siderat.** În condiţii de *ischemie cronică,* cu reducerea de durată a fluxului coronarian, pot exista de asemenea zone de miocard cu disfuncţie contractilă care se menţin viabile printr-o serie de mecanisme de reducere a consumului de oxigen, situaţie care poartă numele de miocard hibernant. După restabilirea fluxului coronarian disfuncţia contractilă a acestor zone de **miocard hibernant** este reversibilă, identificarea lor în practică fiind extrem de importantă pentru decizia de revascularizare miocardică post infarct.

Diagnostic pozitiv

Prezentarea clinică. Anamneză şi examenul clinic sunt foarte importante pentru stabilirea diagnosticului de STEMI şi pentru stratificarea riscului. Din **anamneză,** principalul element care orientează către diagnosticul de STEMI este prezenţa anginei pectorale cu durata peste 30 de minute, fără răspuns complet la nitroglicerină. Ca simptome asociate pot fi prezente transpiraţii, palpitaţii, confuzie, greaţă, vărsături (simptomele gastrointestinale sunt mai frecvent asociate cu localizarea inferioară a STEMI). Istoricul cunoscut de boală coronariană, prezenţa factorilor de risc cardiovascular şi a factorilor precipitanţi ajută la stabilirea diagnosticului. La peste jumătate dintre pacienţii cu STEMI se poate identifica un factor precipitant (de exemplu efortul fizic intens, stres emoţional, intervenţie chirurgicală, hipoxie, hipotensiune arterială) sau prezenţa în istoricul recent a unui prodrom (frecvent angină agravată, angină de novo). În cazuri particulare (la vârstnici, la pacienţii diabetici, la pacienţii aflaţi în secţii de terapie intensivă postoperator sau la pacienţii cu transplant cardiac) simptomatologia poate fi minimă sau prezentarea atipică, cu fatigabilitate extremă sau tablou clinic de insuficienţă cardiacă, accident vascular cerebral prin hipoperfuzie, sincopă, embolie periferică.

Examenul fizic este util pentru evaluarea semnelor de insuficienţă cardiacă şi stratificarea riscului şi serveşte ca evaluare clinică de referinţă în urmărirea ulterioară a pacientului pentru evidenţierea eventualelor complicaţii. Pacienţii cu STEMI au tegumente palide, transpirate în contextul stimulării sistemului nervos simpatic. Ritmul cardiac este frecvent tahicardie, tensiunea arterială (TA) poate fi normală, crescută (la pacienţii hipertensivi sau la cei normotensivi în condiţiile stimulării adrenergice) sau scăzută (în contextul scăderii volumului bătaie din cauza tahicardiei sau a scăderii funcţiei



de pompă a VS la pacienţii cu infarct întins). O tensiune arterială sistolică sub 90 mmHg cu semne clinice de hipoperfuzie tisulară în condiţiile unui STEMI este caracteristică pacienţilor cu şoc cardiogen. Prezenţa hipotensiunii „per se" nu semnifică însă existenţa şocului cardiogen, unii pacienţi cu STEMI inferior putând avea tranzitor TA sistolică sub 90 mmHg. S-a observat că mai mult de 50% dintre pacienţii cu STEMI inferior au la prezentare sau pe parcursul primelor ore de evoluţie semne de stimulare a sistemului nervos parasimpatic (hipotensiune, bradicardie) în timp ce aproape jumătate dintre pacienţii cu STEMI anterior au semne de activare simpatică (hipertensiune, tahicardie)[1]. Examenul aparatului cardiovascular în STEMI poate să nu fie caracteristic. La auscultaţia cordului zgomotele sunt diminuate în intensitate, mai ales zgomotul 1. În contextul apariţiei disfuncţiei VS în infarctele întinse poate să apară zgomotul 3 (galop protodiastolic). Prezenţa unui suflu sistolic intens la pacientul cu STEMI ridică suspiciunea prezenţei unei complicaţii: regurgitare mitrală (prin dilatarea şi disfuncţia ventriculului stâng sau prin ruptura unui muşchi papilar) sau ruptura septului interventricular. Frecătura pericardică poate să apară la pacienţii cu infarcte transmurale întinse. La auscultaţia pulmonară pot fi prezente raluri de stază (raluri umede) la pacienţii cu STEMI care dezvoltă insuficienţă VS.

În funcţie de tabloul clinic la internare, Killip a clasificat pacienţii cu STEMI în patru clase (tabelul 7.1)[3]. **Clasificarea Killip** se foloseşte pe scară largă în practica clinică şi este utilă pentru stratificarea riscului la prezentare, mortalitatea la 30 de zile fiind mai crescută la pacienţii aflaţi într-o clasă Killip mai avansată.

Tabelul 7.1. Clasificarea Killip a infarctului miocardic acut (modificat după[3])

Clasa Killip	Tablou clinic la prezentare	Mortalitatea la 30 de zile conform [4]
I	Fără raluri pulmonare de stază sau zgomot 3	5%
II	Congestie pulmonară cu ralurj de stază în sub 50% din câmpurile pulmonare, jugulare turgescente sau zgomot 3 prezent	14%
III	Edem pulmonar acut cu raluri de stază în peste 50% din câmpul pulmonar	32%
IV	Şoc cardiogen	58%

Pentru diferenţierea diferitelor cauze de afectare hemodinamică la pacienţii cu STEMI se foloseşte **clasificarea hemodinamică** propusă în 1977 de **Forrester[5],** care corelează semnele clinice cu parametrii hemodinamici (valorile indexului cardiac şi ale presiunii din capilarul pulmonar, obţinute prin cateterism cardiac drept) (figura 7.1). Indexul cardiac reprezintă raportul dintre debitul cardiac şi suprafaţa corporală şi exprimă funcţia de pompă a VS; presiunea din capilarul pulmonar reflectă presiunile de umplere VS şi creşte în condiţii de scădere a funcţiei contractile VS, expresia clinică a acestei creşteri fiind congestia pulmonară



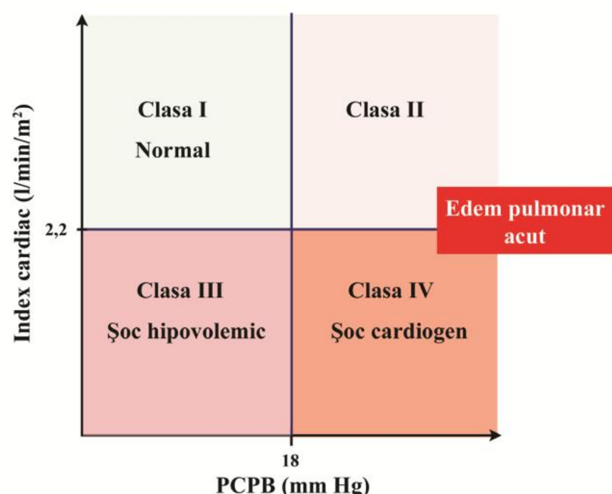


Figura 7.1. Clasificarea hemodinamică Forrester (modificată după[5]). Şocul cardiogen se caracterizează prin creşterea presiunii din capilarul pulmonar peste 18 mmHg în condiţii de scădere a indexului cardiac sub 2,2 1/min/m². Pacienţii cu şoc hipovolemic au atât un index cardiac cât şi presiune capilară scăzute.

Electrocardiograma. În cazul pacienţilor care se prezintă cu durere toracică sugestivă pentru ischemie, obţinerea şi interpretarea ECG trebuie efectuate în cel mai scurt timp posibil (de dorit sub 10 minute de la prezentare)[6]. ECG este importantă atât pentru stabilirea diagnosticului, cât şi pentru stratificarea riscului şi aplicarea rapidă a terapiei optime. Majoritatea pacienţilor cu STEMI au în primele ore modificări ECG tipice. Cele mai precoce modificări care apar în ischemia miocardică implică segmentul ST şi unda T. Creşterea amplitudinii undelor T, care devin simetrice, înalte (unde T „hiper- acute") poate preceda apariţia supradenivelării de segment ST. Supradenivelarea de segment ST nou apărută, care persistă un interval mai mare de timp (peste 20 de minute) reflectă de obicei ocluzie coronariană acută şi se asociază cu necroză miocardică. Dacă ECG iniţială este non-diagnostică şi pacientul se menţine simptomatic, este necesară monitorizarea ECG continuă sau repetarea ECG la 15-30 de minute[6].

În absenţa hipertrofiei VS şi a BRS modificarea ECG diagnostică pentru STEMI este supradenivelarea de segment ST (măsurată la punctul J) nou apărută, prezentă în două derivaţii contigue >0,1 mV (cu excepţia derivaţiilor V2-V3 în care valorile prag sunt de >0,2 mV la bărbaţii peste 40 de ani, >0,25 mV la bărbaţii <40 de ani, >0,15 mV la femei)[6]. Termenul de derivaţii contigue se referă la grupele de derivaţii distribuite în funcţie de teritoriul coronarian: anterior (V1-V6), inferior (DII, DIII, aVF) sau lateral (DI, aVL). Derivaţii suplimentare cum sunt V3R şi V4R care reflectă peretele liber al ventriculului drept şi V7-V9 care arată peretele infero-bazal VS trebuie efectuate în toate cazurile în care ECG standard nu este diagnostică şi la pacienţii cu STEMI inferior. Cu cât modificările segmentului ST apar în mai multe derivaţii, cu atât gradul de extensie a ischemiei este mai mare şi prognosticul mai nefavorabil.

Blocul de ramură stângă nou apărut (sau presupus a fi nou apărut) reprezintă o modalitate de prezentare a STEMI destul de rară. În context clinic sugestiv pentru ischemie miocardică şi în prezenţa unei dinamici a markerilor serici de necroză miocardică, BRS nou apărut este diagnostic pentru STEMI[6].

Modificările ECG sugestive pentru un IMA vechi sunt reprezentate de undele Q „patologice" (>0,02 s sau complex QS în derivaţiile V2-V3, >0,03 s şi >0,1 mV amplitudine sau complex QS în oricare două derivaţii contigue dintre derivaţiile DI, DII, aVL, aVF sau V4-V6)[6]. Prezenţa unei unde R înalte (>0,04 s) înVl-V2 şi a unui raport



R/S >1 cu undă T pozitivă în aceste derivaţii, în absenţa unei tulburări de conducere, pot fi semnele unui infarct miocardic infero-bazal.

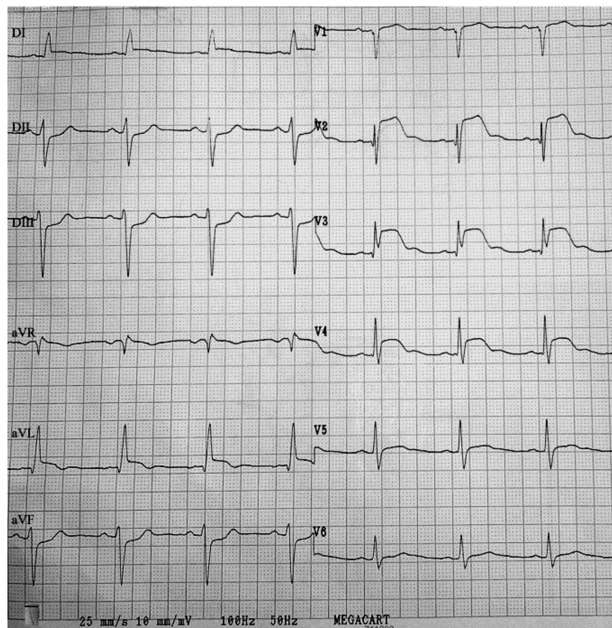


Figura 7.2. Electrocardiograma unui pacient cu STEMI anterior la 5 ore de la debut. Se observă supradenivelare de segment ST în derivaţiile V1-V5, DI şi aVL (maxim 6 mm în V2 şi V3) cu subdenivelare de ST de 1-2 mm „în oglindă" în DII, DIII, aVF şi mici unde Q în V2 şi V3.

Markerii de necroză miocardică. În cursul necrozei miocardice ruperea membranelor miocitare conduce la eliberarea din zona afectată de infarct a unor macromolecule intracelulare specifice care pot fi detectate în sânge la un anumit interval de timp de la debutul necrozei - markeri de necroză miocardică. Markerii preferaţi pentru depistarea necrozei miocardice sunt troponinele cardiace T şi I, care au specificitate şi sensibilitate înalte. O valoare crescută a troponinei cardiace este definită ca depăşind a 99- a percentilă a valorilor obţinute într-o populaţie normală de referinţă[6]. Detectarea creşterii şi/sau scăderii nivelului seric al troponinelor cardiace în prezenţa unui context clinic înalt sugestiv pentru ischemie miocardică stă astăzi în centrul algoritmului de diagnostic al STEMI. Demonstrarea acestei dinamici a markerilor serici este necesară pentru a diferenţia creşterea acută a troponinelor serice (în context de necroză miocardică ischemică) de creşterea acută sau cronică a troponinei în contextul altor patologii asociate cu injurie miocardică[6], cum ar fi insuficienţa renală acută sau cronică, insuficienţa cardiacă congestivă severă, criza hipertensivă, tahi- sau bradiaritmiile, embolia pulmonară, miocardita, accidentul vascular cerebral sau hemoragia subarahnoidiană, disecţia de aortă, sindromul de balonizare apicală (cardiomiopatia Tako-Tsubo), pacienţi critici, cu sepsis sau arsuri întinse. Măsurarea nivelului seric al troponinelor trebuie efectuată la prezentarea pacientului cu suspiciune de STEMI şi se repetă la 3-6 ore si la 12 ore de la determinarea iniţială.

Cea mai bună alternativă - dacă determinarea troponinelor cardiace nu este disponibilă - este folosirea izoenzimei MB a creatinkinazei (CK-MB). Este importantă dozarea repetată pentru a surprinde dinamica nivelului seric. Pentru stabilirea diagnosticului de STEMI, dozarea CK-MB trebuie făcută la prima evaluare a pacientului şi la 6-9 ore



mai târziu cu scopul de a demonstra creşterea şi/sau scăderea. Dacă nivelul iniţial nu este diagnostic şi suspiciunea clinică de STEMI este înaltă, se poate repeta dozarea între 12-24 h. CK-MB creşte şi în cazul altor injurii miocardice, cum ar fi miocardite, traumatism, stări de şoc, manevre invazive. Comparativ cu troponinele cardiace, CK- MB are sensibilitate mai mică în detectarea necrozei miocardice, iar nivelul seric al acestei enzime scade mai rapid după STEMI (tabelul 7.2). Faptul că troponinele cardiace rămân crescute în serul pacienţilor cu STEMI pentru o perioadă lungă de timp are avantajul posibilităţii de diagnostic tardiv al necrozei miocardice.

Tabelul 7.2. Dinamica markerilor serici folosiţi pentru diagnosticul STEMI (modificat după[7])

Marker	**Interval de timp până la apariţia în sânge**	**Interval de timp până la atingerea nivelului maxim (fără reperfuzie)***	**Interval de timp până la normalizarea valorilor serice**
Troponina I	3-12 ore	24 ore	5-10 zile
Troponina T	3-12 ore	12-48 ore	5-14 zile
CK-MB	3-12 ore	24 ore	48-72 ore

*în cazul reperfuziei miocardice precoce, markerii de necroză miocardică ating vârful enzimatic mai rapid, valoarea maximă atinsă este mai mare şi concentraţia serică scade rapid.

Explorările imagistice. *Radiografia cord-pulmon* deşi nu are un rol în stabilirea diagnosticului de STEMI aduce informaţii utile privind dimensiunea cordului, prezenţa stazei pulmonare şi poate ridica suspiciunea unor diagnostice alternative: pericardită lichidiană, dilatare de aortă/disecţie de aortă, tromboembolism pulmonar. Gradul congestiei venoase pulmonare şi dimensiunea cordului stâng sunt semne radiologice utile pentru identificarea pacienţilor cu STEMI cu risc crescut[3].

Ecocardiografia este o metodă larg disponibilă ce permite evaluarea funcţiei contractile a VS (evaluarea cineticii parietale). Prin demonstrarea tulburărilor regionale de cinetică, ecocardiografia susţine diagnosticul de ischemie miocardică şi ajută la evaluarea prognosticului. Ecocardiografia este în mod particular utilă în următoarele situaţii:

- *diagnosticul diferenţial al durerii toracice sau dispneei* în absenţa unui tablou clinic şi ECG diagnostic pentru STEMI - permite evidenţierea altor cauze posibile: pericardită, miocardită, disecţie de aortă, leziuni valvulare, tromboembolism pulmonar;
- pacienţii cu *BRS de durată neprecizată* - în lipsa tulburărilor de cinetică regională diagnosticul de IMA devine puţin probabil;
- evidenţierea *complicaţiilor* (regurgitare mitrală severă, ruptură de sept interventricular sau perete liber ventricular stâng) la pacienţii cu STEMI cu semne de deteriorare hemodinamică.

Dincolo de faza acută a STEMI, ecocardiografia este utilă pentru aprecierea remodelării ventriculare stângi şi a funcţiei sistolice a VS, precum şi pentru evaluarea cantităţii de miocard potenţial viabil (siderat, hibernant). *Ecocardiografia de stres* permite diagnosticul ischemiei reziduale.

Angiografia coronariană va fi discutată la subcapitolul referitor la tratamentul STEMI.



Imagistica nucleară. Tehnicile cu radionuclizi oferă informaţii despre perfuzia miocardică şi funcţia contractilă a VS la prezentarea pacienţilor cu STEMI, însă au dezavantajul major al întârzierii pe care o presupune achiziţia imaginilor (până la 60- 90 de minute). Avantajul lor constă însă în posibilitatea de detecţie directă a viabilităţii miocardice, fiind utile post-infarct la pacienţii la care se ia în discuţie revascula- rizarea miocardică.

Rezonanţa magnetică este o metodă imagistică utilă pentru evaluarea funcţiei miocardice regionale şi globale, greu de utilizat în practică în faza acută a STEMI. Tehnica permite în schimb multiple posibilităţi de evaluare a perfuziei miocardice, identificarea edemului, a fibrozei, a grosimii peretelui ventricular, evaluarea cineticii segmentare şi a funcţiei globale ventriculare, informaţii utile dincolo de faza acută a STEMI. **Tomografia computerizată** are un rol important pentru excluderea în situaţii clinice particulare a unor patologii cu tablou clinic asemănător STEMI, în principal disecţia de aortă şi tromboembolismul pulmonar.

Diagnostic diferenţial

La pacienţii cu STEMI intră în discuţie pentru diagnosticul diferenţial următoarele entităţi:

- *pericardita acută* - durerea toracică se accentuează de obicei în inspir şi se atenuează în poziţie şezând cu toracele aplecat în faţă, iar la auscultaţie apare în unele cazuri frecătură pericardică; modificările de segment ST sunt difuze, apar în multe derivaţii fără a respecta un anumit teritoriu de vascularizaţie coronariană; ecocardiografia tranşează diagnosticul diferenţial;
- *disecţia acută de aortă* - durerea are intensitate mare, caracter „sfâşietor”, iradiază către posterior, interscapulovertebral stâng şi către zona lombară; ecocardiografia şi tomografia computerizată stabilesc diagnosticul;
- *embolia pulmonară* - de obicei durerea este laterotoracică, de natură pleuritică şi se poate asocia cu tuse şi hemoptizii, există de regulă condiţii predispozante;
- *durerea articulară* - are caracter de junghi, înţepătură şi se accentuează la palpare;
- *pneumotoraxul spontan* - durerea se instalează brusc după efort de tuse sau strănut, se asociază cu dispnee intensă, este prezent timpanismul toracic la percuţie şi murmurul vezicular este absent;
- *afecţiuni gastroenterologice:* esofagite, spasm esofagian (se pot însoţi de durere retrosternală).

Tratament

Principalul obiectiv al tratamentului în STEMI este deschiderea arterei responsabile de infarct cât mai devreme după instalarea simptomelor, în scopul salvării unei cantităţi cât mai mari de miocard aflat în ischemie. Restabilirea precoce a fluxului coronarian şi reperfuzia tisulară miocardică reprezintă **baza tratamentului la pacienţii cu** STEMI, conducând la reducerea dimensiunii infarctului, păstrarea funcţiei VS şi scăderea semnificativă a mortalităţii şi morbidităţii.

Faza pre-spital. în condiţiile în care majoritatea deceselor prin STEMI survin în primele ore de la debutul simptomelor şi terapia de reperfuzie miocardică este cu atât



mai eficientă cu cât este aplicată mai precoce, îngrijirea pacientului în faza iniţială a STEMI are un rol extrem de important. Aceasta presupune un diagnostic cât mai rapid stabilit de personalul medical care vine primul în contact cu pacientul şi un sistem eficient de preluare şi îndrumare rapidă a pacienţilor către spitale cu posibilitate de efectuare a terapiei intervenţionale de reperfuzie miocardică. Recomandările de ghid[8] referitoare la tratamentul în faza pre-spital includ controlul durerii prin administrarea intravenoasă de opioizi (morfină), al dispneei prin administrare de oxigen pe mască la pacienţii cu hipoxie (saturaţie de oxigen sub 95%), dispnee sau semne de insuficienţă cardiacă acută, precum şi al anxietăţii (prin administrare de tranchilizante la nevoie).

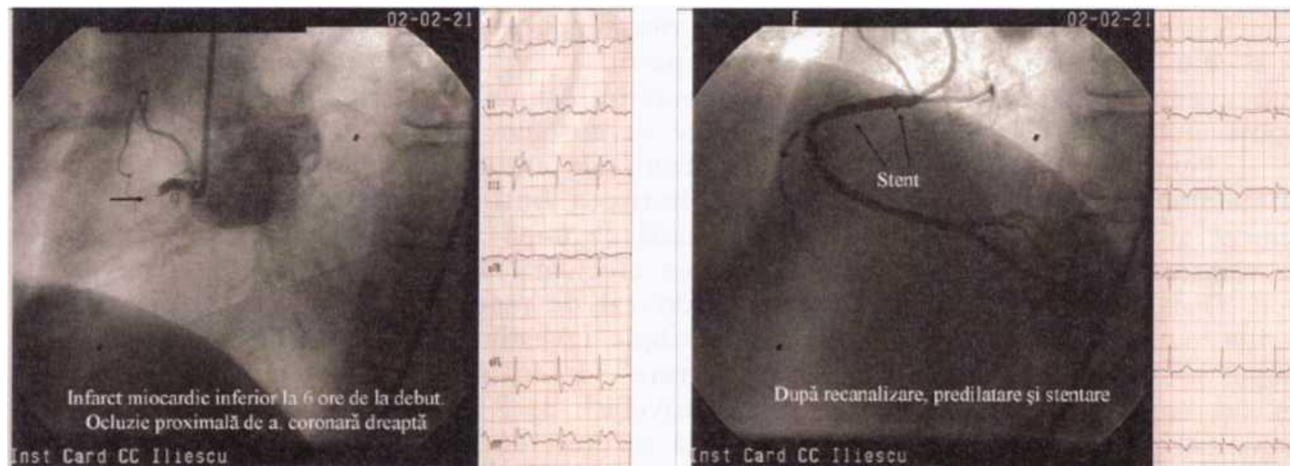
Terapia de reperfuzie. Restabilirea fluxului coronarian la nivelul arterei ocluzionate se poate realiza mecanic prin metode intervenţionale (angioplastie coronariană) sau **farmacologic** prin administrare de substanţe fibrinolitice care au ca efect dizolvarea trombului. În cazul pacienţilor care se prezintă cu tablou clinic de STEMI în primele **12** ore de la debutul simptomelor, cu supradenivelare persistentă de segment ST sau BRS nou/presupus nou, terapia de reperfuzie trebuie instituită în cel mai scurt timp posibil[8]. Terapia de reperfuzie miocardică (de preferat prin angioplastie coronariană) trebuie luată în considerare şi în contextul în care există dovezi clinice şi/sau ECG de ischemie miocardică în desfăşurare, chiar dacă potrivit anamnezei debutul simptomatologiei este cu peste 12 ore anterior prezentării sau nu poate fi clar precizat[8].

Angioplastia coronariană primară definită ca intervenţie coronariană percutană efectuată în urgenţă în context de STEMI, fără a fi precedată de terapie fibrinolitică, este strategia de reperfuzie preferată. Rezultatele studiilor clinice care au comparat angioplastia primară (cu sau fără stent) cu tratamentul fibrinolitic au arătat o reducere semnificativă a mortalităţii, reinfarctizării, accidentelor vasculare cerebrale ischemice şi hemoragice la pacienţii trataţi intervenţional. Beneficiul angioplastiei primare comparativ cu tratamentul fibrinolitic este cu atât mai mare cu cât ea este efectuată mai aproape de momentul debutului STEMI[8]. Diferenţa de timp estimată dintre intervalul de timp de la primul contact medical până la umflarea balonului de angioplastie trebuie să fie cât mai mică (maxim **120** minute)[9]. Procedura include efectuarea **angiografiei coronariene** pentru evaluarea extinderii leziunilor coronariene, identificarea leziunii incriminate în producerea infarctului (luând în considerare aspectul ECG şi aspectul angiografic al leziunii) şi **montarea unui stent la nivelul leziunii** (eventual după aspirarea materialului trombotic). În ceea ce priveşte rezultatul imediat al procedurii, la peste **90%** dintre pacienţi se reuşeşte obţinerea unui flux coronarian bun (figura 7.3), spre deosebire de tratamentul fibrinolitic la care rata de succes al reperfuziei este de sub 65%.

Tratamentul fibrinolitic trebuie luat în considerare în toate situaţiile în care se estimează că angioplastia primară nu se poate efectua în primele 2 ore de la primul contact medical, mai ales dacă agentul fibrinolitic poate fi administrat foarte precoce (chiar în faza pre-spital, în ambulanţă)[8]. Cu cât pacientul se prezintă mai târziu la spital (peste 6 ore), cu atât beneficiul trombolizei va fi mai mic[8]. Cele mai importante *complicaţii* ale fibrinolizei sunt reprezentate de hemoragiile intracraniene şi extracra- niene majore potenţial letale (cu o incidenţă de aproximativ 1%). Hemoragiile intracraniene apar mai frecvent în primele **24** de ore, vârsta avansată, sexul feminin, greutatea corporală mică şi asocierea hipertensiunii arteriale la prezentare sau a istoricului de boli cerebrovasculare fiind principalii factori de risc pentru hemoragie intracranian



după fibrinoliză. Având în vedere riscul crescut de sângerare, existp mai multe situații în care terapia fibrinolitică este contraindicată (tabelul 7.3)



a ***b***

Figura 7.3. Angiografie coronariană şi ECG în cazul unui pacient cu STEMI inferior la 6 ore de la debut, cu ocluzie proximală de arteră coronară dreaptă şi aspect de tromb în lumen *(a, săgeată),* care a fost tratat prin angioplastie primară cu montare de stent *(b),* cu evoluţie clinică şi ECG bună. Se remarcă pe primul traseu ECG existenţa undelor Q şi a supradenivelării de segment ST în DII, DIII, aVF, cu subdenivelare în DI şi aVL, cu regresia supradenivelării de ST şi persistenţa undelor q în teritoriul inferior pe cel de-al doilea traseu[10].

Tabelul 7.3. Contraindicaţiile tratamentului fibrinolitic (după[8])

Absolute
Hemoragie intracraniană sau accident vascular cerebral cu substrat incert în antecedente
AVC documentat ca ischemic în ultimele 6 luni
Leziuni/malformaţii arteriovenoase/neoplazii ale sistemului nervos central
Traumatism major/chirurgie majoră/traumatism cranian major în ultimele 3 săptămâni
Sângerare gastrointestinală în ultima lună
Boală cunoscută, cu sângerare (cu excepţia menstrelor)
Disecţie de aortă
Puncţii în zone necompresibile în ultimele 24 de ore (ex. puncţie hepatică, lombară)
Relative
Accidente ischemice tranzitorii în ultimele 6 luni
Tratament anticoagulant oral Sarcină/prima săptămână postpartum
Hipertensiune arterială refractară (TA sistolică >180 mmHg sau TA diastolică >110 mmHg)
Afecţiuni hepatice severe
Endocardită infecţioasă
Ulcer peptic activ
Resuscitare cardiacă prelungită



Agenţii fibrinolitici fibrin specifici sunt recomandaţi în prezent, având în vedere rata mai mare de succes a reperfuziei miocardice. Din această grupă fac parte alteplaza (t-PA), reteplaza (r-PA) şi tenecteplaza (TNK-tPA). Agenţi fibrinolitici non-fibrin specifici (streptokinaza - SK) determină liza plasminogenului de la nivelul trombului, dar şi a celui circulant; se administrează în perfuzie i.v. şi poate fi folosită în cazul în care agenţii fibrin-specifici nu sunt disponibili. Administrarea ei poate fi asociată cu hipotensiune arterială, dar reacţiile alergice severe sunt rare.

Pentru aprecierea succesului fibrinolizei este esenţială monitorizarea atentă a simptomatologiei şi a aspectului ECG după iniţierea fibrinolizei. Ghidul actual de management al pacienţilor cu STEMI[20] recomandă ca după iniţierea fibrinolizei pacienţii să fie transferaţi într-un centru cu posibilitatea efectuării de intervenţii coronariene percu- tane. Dacă fibrinoliza a eşuat sau există dovezi de reocluzie sau reinfarctizare cu reapariţia supradenivelării de ST, pacientul trebuie investigat urgent prin coronarografie în scopul efectuării unei angioplastii „de salvare”. Indicatorii fibrinolizei eşuate sunt persistenţa anginei, absenţa rezoluţiei supradenivelării de ST, persistenţa instabilităţii hemodinamice şi/sau electrice. Chiar dacă există markeri de succes ai fibrinolizei (dispariţia durerii toracice, rezoluţia segmentului ST cu >50% la 60-90 minute, aritmii tipice de reperfuzie), coronarografia precoce de rutină trebuie efectuată tuturor pacienţilor cu STEMI într-un interval de timp cuprins între 3-24 ore de la tromboliză, în lipsa contraindicaţiilor, pentru a reduce riscul de reinfarctizare şi ischemie recurentă.

Revascularizarea chirurgicală. By-pass-ul aortocoronarian este indicat rar în STEMI în faza acută, atunci când anatomia coronariană nu se pretează la angioplastie. Revascularizarea chirurgicală poate fi o soluţie la pacienţii cu şoc cardiogen şi anatomie coronariană care nu se pretează la angioplastie sau în prezenţa complicaţiilor mecanice ale STEMI. Beneficiul by-pass-ului aortocoronarian la pacienţii la care angioplastia a eşuat sau în prezenţa simptomelor refractare după angioplastie este incert, abordarea chirurgicală a leziunilor având un risc chirurgical mare[8]. La pacienţii cu boală multivasculară se recomandă tratarea leziunii responsabile de infarct prin angioplastie şi efectuarea intervenţiei chirurgicale ulterior, în condiţii de stabilitate clinică.

Tratamentul antitrombotic asociat terapiei de reperfuzie. în ceea ce priveşte terapia antitrombotică, pacienţii cu STEMI la care se efectuează angioplastie primară trebuie să primească precoce terapie antiagregantă dublă (combinaţie de aspirină şi un blocant de receptor de ADP) plus tratament anticoagulant parenteral. **Aspirina** se administrează în doză de 150-300 mg. **Inhibitorii receptorilor P_2Y12** preferaţi la pacienţii cu STEMI sunt prasugrel sau ticagrelor. Aceştia au o durată mai rapidă a instalării efectului şi o potenţă mai mare a acţiunii lor antiagregante comparativ cu clopidogrelul[8]. în situaţiile în care aceştia nu sunt disponibili sau există contraindicaţii pentru administrarea lor, se recomandă clopidogrel (pentru detalii şi doze vezi şi SCA fără supradenivelare de segment ST). Opţiunile de **tratament anticoagulant** asociat angioplastiei primare includ heparina nefracţionată, enoxaparina sau bivalirudina. Tratamentul anticoagulant poate fi oprit după angioplastia primară dacă nu există alte indicaţii de anticoagulare, cum ar fi anevrism de VS, tromb intraventricular, fibrilaţie atrială, prezenţa de proteze metalice sau indicaţie de administrare a anticoagulantului pentru profilaxia tromboembolismului venos la pacienţii care necesită repaus prelungit la pat. Utilizarea fondaparinei ca tratament anticoagulant asociat angioplastiei primare este con-



traindicată. Administrarea de rutină a **inhibitorilor de glicoproteina IIa/IIIb** la pacienţii cu STEMI la care se efectuează angioplastie primară este controversată. Aceştia sunt indicaţi doar la pacienţii la care se evidenţiază angiografic prezenţa unui tromb masiv intracoronarian, flux coronarian lent sau absent după deschiderea arterei responsabile de infarct sau alte complicaţii trombotice periprocedurale[8].

Pentru pacienţii cu STEMI la care se efectuează fibrinoliză se recomandă asocierea terapiei duble antiagregante cu aspirină şi clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg la pacienţii <75 de ani urmată de o doză de întreţinere de 75 mg/zi). Prasugrelul şi ticagrelorul nu au fost studiate la pacienţii cu STEMI trataţi cu fibrinolitic, ei nefiind în prezent recomandaţi în acest context. Tratamentul anticoagulant este recomandat pacienţilor cu STEMI trataţi cu fibrinolitic, în timpul şi după fibrinoliză, până la efectuarea procedurii de revascularizare sau, în lipsa acesteia, pentru cel puţin 48 de ore sau pe durata spitalizării până la 8 zile. Ca regimuri anticoagulante sunt recomandate enoxaparina sau heparina nefracţionată în doze ajustate în funcţie de vârstă, greutate şi funcţia renală (tabelul 7.4). Studiile clinice au demonstrat un beneficiu net al enoxa- parinei versus heparină nefracţionată în ceea ce priveşte mortalitatea şi rata de reinfarctizare[12]. La pacienţii trataţi cu streptokinază se poate administra fondaparina i.v. în bolus, apoi s.c. la 24 de ore[8].

Tabelul 7.4. Tratamentul anticoagulant asociat terapiei fibrinolitice (după![8]!)

	Doze
Heparină nefracţionată	60-70 UI/kg i.v. bolus (maxim 5000 UI), urmat de perfuzie i.v. 12-15 UI/kg/oră (maxim 1000 UI/oră) pentru 24-48 de ore, cu control aPTT (ţinta 50-70 s)
Enoxaparină	La pacienţii <75 de ani: 30 mg i.v. bolus urmat la 15 minute de 1 mg/kg s.c. la 12 ore, până la externare pentru maxim 8 zile; La pacienţii >75 de ani: fără bolus i.v., 0,75 mg/kg s.c. la 12 ore; La pacienţii >75 de ani: fără bolus i.v., 0,75 mg/kg s.c. la 12 ore La pacienţii cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, indiferent de vârstă, dozele s.c. se administrează la 24 ore
Fondaparinux	2,5 mg i.v. bolus, urmat de 2,5 mg s.c. zilnic până la maxim 8 zile sau până la externare

În cazul pacienţilor care nu beneficiază de terapie de reperfuzie se recomandă ca terapia antitrombotică să fie administrată cât mai precoce. Aceasta constă în administrarea **terapiei antiplachetare duble** cu aspirină şi clopidogrel şi a **tratamentului anticoagulant** cu heparină nefracţionată, enoxaparină sau fondaparina în doze similare cu cele menţionate pentru pacienţii trataţi cu fibrinolitic[8].

Terapia medicală. *Beta-blocantele.* Administrarea i.v. a beta-blocantelor în faza acută a STEMI nu se recomandă decât pentru pacienţii tahicardiei şi cu TA crescută la prezentare şi este contraindicată la pacienţii cu hipotensiune şi semne de insuficienţă cardiacă[8]. Folosirea în faza acută în administrare per os s-a dovedit benefică doar la pacienţii cu risc mic, stabili hemodinamic. Tratamentul pe termen lung trebuie luat în considerare la toţi pacienţii încă din perioada spitalizării, în lipsa contraindicaţiilor. La pacienţii cu STEMI şi disfuncţie VS sau insuficienţă cardiacă, beta-blocantele au un beneficiu cert, demonstrat pe termen lung, ele fiind recomandate în administrare orală



imediat după stabilizarea pacientului. Dintre beta-blocante, principalele studii clinice la pacienţii cu STEMI au fost efectuate cu metoprolol, bisoprolol şi carvedilol.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) şi blocanţii receptorilor de angiotensină (sartani). Inhibiţia sistemului renină-angiotensină-aldosteron are un efect favorabil demonstrat asupra remodelării VS, cu reducerea fenomenelor de insuficienţă cardiacă şi îmbunătăţirea statusului hemodinamic[2]. Administrarea IEC este recomandată tuturor pacienţilor cu STEMI indiferent de risc. Se recomandă administrarea **precoce** a IEC (captopril, ramipril, lisinopril, zofenopril, trandolapril şi perindopril), în primele 24 de ore, pacienţilor cu STEMI cu disfuncţie sistolică VS sau care au prezentat fenomene de insuficienţă cardiacă precoce post-infarct, cu diabet zaharat sau STEMI anterior, în absenţa contraindicaţiilor[8]. Administrarea unui sartan (preferabil valsarian) este o alternativă la IEC, în cazul pacienţilor care nu tolerează IEC[8].

Antagoniştii de aldosteron. Eplerenona, un blocant selectiv al adosteronului, s-a dovedit eficient la pacienţii cu STEMI. Datele din literatură susţin folosirea eplerenonei la pacienţii post STEMI, în condiţiile existenţei disfuncţiei VS sau a insuficienţei cardiace sau a diabetului zaharat, în absenţa insuficienţei renale sau a hiperpotasemiei. Monitorizarea de rutină a potasiului seric este obligatorie.

Hipolipemiantele. Statinele şi-au demonstrat un beneficiu cert în reducerea evenimentelor ischemice şi scăderea mortalităţii şi sunt indicate tuturor pacienţilor cu STEMI, indiferent de nivelul colesterolului, iniţiate cât mai repede în doze mari, pentru a avea un beneficiu clinic precoce şi susţinut[8]. Valoarea ţintă pentru LDL-colesterol este de <70 mg/dl. Cele mai multe dovezi susţin utilizarea atorvastatinei în doze de 80 mg/zi la pacienţii cu STEMI, dacă aceasta este bine tolerată[13]. Tratamentul cu ezetimib reprezintă o alternativă la pacienţii care nu tolerează statinele.

Nitraţii. Folosirea de rutină a nitraţilor i.v. în STEMI nu are beneficii demonstrate şi nu este recomandată. Aceştia pot fi utili în faza acută a STEMI la pacienţii cu hipertensiune arterială sau cu insuficienţă VS, în lipsa hipotensiunii arteriale şi a infarctului de ventricul drept. Pe termen lung pot fi utili în administrare orală pentru controlul simptomatologiei anginoase.

Blocantele canalelor de calciu. în ciuda efectului lor antiischemic, nu s-au dovedit eficiente în faza acută a STEMI, existând chiar date care susţin un efect de creştere a mortalităţii[2]. Administrarea lor în faza acută a STEMI nu este recomandată. Pe termen lung, utilizarea verapamilului la pacienţii cu contraindicaţii la beta-blocante ar putea fi utilă pentru prevenirea reinfarctizării şi a decesului la pacienţii fără insuficienţă cardiacă[8].

Prevenţia secundară

Schimbarea stilului de viaţă. Pacienţii care au suferit un STEMI au risc mai mare decât populaţia generală de a repeta evenimente coronariene cu potenţial fatal[2]. Un rol important în prevenţia secundară îl ocupă măsurile de schimbare a stilului de viaţă, şi anume:

- *Încetarea fumatului* reprezintă cea mai importantă măsură de prevenţie secundară[8]. Pacienţii trebuie informaţi asupra efectelor pro-trombotice ale fumatului, creşterea riscului de evenimente coronariene şi asistaţi în tentativa de renunţare la fumat; poate fi folosit tratamentul substitutiv nicotinic, bupropiona, antidepresivele şi patch- urile cu nicotină.



- *Dieta şi controlul ponderal,* cu ajustarea aportului caloric pentru a evita greutatea excesivă. Se recomandă consumul crescut de fructe şi legume, cereale integrale, peşte, carne albă şi produse degresate, înlocuirea grăsimilor saturate şi trans cu grăsimi mono- şi polinesaturate din legume şi surse marine, precum şi reducerea grăsimilor la <30% din aportul caloric total.
- *Exerciţiul fizic* este recomandat pentru recuperarea pacienţilor postinfarct, dar şi ca prevenţie secundară, fiind asociat cu o reducere cu 26% a mortalităţii cardiace[8].
- *Controlul valorilor tensionale, diabetului zaharat şi al lipidelor serice.*

Medicaţia recomandată în prevenţia secundară (beta-blocante, IEC/sartani, antagonişti de aldosteron, hipolipemiante) a fost discutată anterior. În ceea ce priveşte medicaţia antiagregantă plachetară, aspirina (75-100 mg/zi) trebuie administrată tuturor pacienţilor cu STEMI pe termen indefinit. Pacienţii care nu tolerează aspirina trebuie să primească clopidogrel 75 mg/zi. Terapia antiagregantă dublă trebuie continuată până la 1 an. Tratamentul anticoagulant oral pe termen lung este recomandat pacienţilor cu tromboză intraventriculară pentru cel puţin 3 luni şi pe termen indefinit pacienţilor cu fibrilaţie atrială sau proteze mecanice. Dacă pacientul necesită atât dublă antiagregare plachetară, cât şi tratament anticoagulant oral, durata terapiei antiagregante duble trebuie scurtată pentru a reduce riscul de sângerare.

Complicaţiile STEMI

Insuficienţa cardiacă. Disfuncţia VS este frecventă la pacienţii cu STEMI, severitatea acesteia corelându-se cu dimensiunea infarctului. Insuficienţa cardiacă poate fi şi urmarea complicaţiilor mecanice ale STEMI sau a tulburărilor de ritm. Reprezintă cel mai important predictor al mortalităţii după producerea unui STEMI[8]. În funcţie de semnele clinice şi parametrii hemodinamici pacienţii cu STEMI sunt încadraţi într-una dintre clasele Killip şi Forrester amintite anterior, tratamentul aplicat fiind individualizat în funcţie de valorile TA şi prezenţa stazei pulmonare. Astfel, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară (clasa Killip II) se administrează oxigen, diuretice de ansă (furo- semid i.v.), nitraţi i.v., în funcţie de valorile TA; tratamentul cu IEC (sau sartani, dacă IEC nu este tolerat), trebuie iniţiat în primele 24 de ore în absenţa hipotensiunii, hipovolemiei sau insuficienţei renale semnificative[8]. La pacienţii cu edem pulmonar (clasa Killip III) se administrează morfină i.v., care reduce presarcina, precum şi dispneea şi anxietatea; în absenţa hipotensiunii arteriale (TA sistolică >90 mmHg) se iniţiază tratament cu nitraţi i.v. şi diuretic de ansă; în funcţie de valorile TA se poate administra medicaţie inotrop pozitivă sau/şi vasopresoare (dopamină, dacă TA <90 mmHg, sau dobutamină sau levosimendan, dacă TA >90 mmHg). Pentru pacienţii cu edem pulmonar acut refractar la tratamentul medicamentos se indică ventilaţia cu presiune pozitivă, iar în cazul în care se menţine hipoxia sau există semne de epuizare respiratorie cu hipercapnie este necesară intubarea orotraheală şi suportul respirator invaziv. În toate cazurile este indicată revascularizarea miocardică de urgenţă dacă ea nu a fost efectuată în prealabil[8]. La pacienţii în şoc cardiogen (clasa Killip IV) se încearcă stabilizarea pacientului prin tratament inotrop pozitiv şi vasopresor, pentru a menţine o TA >90 mmHg. Se recomandă în toate cazurile în care este posibil transferul către un centru terţiar de cardiologie şi revascularizare miocardică de urgenţă prin angioplastie sau chiar by-pass aortocoronarian.



Infarctul de ventricul drept (VD) este cel mai frecvent asociat cu STEMI inferior şi are un tablou ce poate varia de la o disfuncţie uşoară de VD până la tablou clinic şi hemodinamic de şoc cardiogen. De obicei recuperarea este completă, peretele VD fiind subţire (cu un necesar scăzut de oxigen) şi irigat şi de ramuri colaterale din artera descendentă anterioară. Cel mai frecvent se prezintă cu hipotensiune, lipsa stazei pulmonare şi creşterea presiunii venoase centrale. Electrocardiograma arată supradeni- velare de segment ST în derivaţiile V1-V4R, iar ecocardiografia demonstrează dilatarea şi disfuncţia VD. Tratamentul trebuie să includă fluide i.v. administrate rapid cu monitorizarea hemodinamică atentă, pentru menţinerea umplerii eficiente a VD. Diureticele şi vasodilatatoarele trebuie evitate, ele agravând hipotensiunea arterială.

Complicaţiile mecanice. Aceste complicaţii implică ruptura ţesutului infarctat, pot să apară între 1-14 zile de la debutul infarctului, mai frecvent în primele 3-5 zile[2] şi au scăzut ca incidenţă în ultimii ani, odată cu aplicarea noilor strategii de management în STEMI[8]. Au un tablou clinic de cele mai multe ori dramatic, uneori cu evoluţie rapidă către deces şi necesită intervenţie chirurgicală de urgenţă. *Ruptura peretelui liber ventricular* este de obicei fatală, în câteva minute conducând la hemopericard şi tamponadă cardiacă cu colaps cardiovascular şi disociaţie electromecanică (activitate electrică păstrată, cu pierderea debitului cardiac şi a pulsului). Ruptura subacută, în doi timpi, cu formarea de tromb sau adeziuni care închid într-o primă fază soluţia de continuitate de la nivelul peretelui liber ventricular, oferă uneori timpul necesar pentru realizarea intervenţiei chirurgicale. *Ruptura septului interventricular* poate duce la deteriorare clinică brutală şi severă şi este confirmată de auscultaţia unui suflu sistolic intens. În cazul STEMI anterioare ruptura septului interventricular este de regulă localizată la nivel apical, în timp ce în infarctele inferioare se produce de regulă ruptura septului la nivel bazai, asociată cu tulburări de conducere şi cu un prognostic mai defavorabil[2]. *Ruptura de muşchi papilar* survine mai frecvent la nivelul muşchiului papilar posteromedial şi complică STEMI inferior. Ruptura completă a muşchiului papilar este incompatibilă cu supravieţuirea, ea conducând la apariţia unei regurgitări mitrale masive, imposibil de tolerat hemodinamic. Ruptura unei porţiuni a muşchiului papilar, de obicei vârful acestuia, este mai frecvent întâlnită şi duce la apariţia unei regurgitări mitrale acute severe. Clinic, ruptura de muşchi papilar se manifestă prin apariţia unui suflu holosistolic şi a fenomenelor de insuficienţă VS cu deteriorare hemodinamică, ca şi ruptura septului interventricular. Diagnosticul diferenţial este facilitat de ecocardiografie.

Aritmiile şi tulburările de conducere. Cel mai frecvent mecanism incriminat în apariţia aritmiilor în faza acută a STEMI este mecanismul de reintrare în contextul inomogenităţii electrice a miocardului ischemic[2]. *Extrasistolele ventriculare* sunt frecvente în faza iniţială a STEMI. Indiferent de complexitatea lor nu necesită terapie specifică[8]. *Tahicardia ventriculară* (TV) nesusţinută (sub 30 de secunde) şi ritmul idioventricular accelerat, survenind în contextul unui STEMI, nu prezic neapărat apariţia *fibrilaţiei ventriculare* (FV) precoce şi nu necesită tratament antiaritmic profilactic. Cardioversia electrică este întotdeauna indicată în cazul TV cu instabilitate hemodinamică sau al TV persistente. La pacienţii stabili hemodinamic se poate încerca conversia farmacologică prin administrarea antiaritmicelor i.v. (amiodaronă, sotalol, lidocaină), dar eficienţa acestora este scăzută. Amiodarona este singurul antiaritmic care se poate administra fără efecte proaritmice severe la pacienţii cu disfuncţie VS[8]. Incidenţa FV la pacienţii cu STEMI în primele 48 de ore de la debut a scăzut în ultimii ani, odată cu folosirea frecventă a terapiei de reperfuzie şi a beta-blocantelor. Aceasta are un prog-



nostic mai bun decât FV tardivă, care survine la peste 48 de ore de la debutul STEMI şi se asociază de cele mai multe ori cu prezenţa infarctelor întinse, cu disfuncţie sistolică VS şi cu mortalitate crescută[8]. Pacienţii cu disfuncţie sistolică VS severă, supravieţuitorii unei FV sau TV susţinute cu deteriorare hemodinamică care survin la peste 24-48 de ore de la debutul STEMI au indicaţie de implantare a unui defibrilator cardiac, măsură care scade semnificativ mortalitatea pe termen lung comparativ cu tratamentul cu antiaritmice[14].

Dintre *aritmiile supraventriculare,* cea mai frecventă la pacienţii cu STEMI este fibrilaţia atrială, care complică de cele mai multe ori infarctele întinse, cu disfuncţie VS[1]. In cazul în care instalarea fibrilaţiei atriale conduce la instabilitate hemodinamică se recomandă cardioversia rapidă.

Bradicardia sinusală este frecventă în prima oră, în special în STEMI inferioare. Dacă se asociază cu degradare hemodinamică (hipotensiune severă) se recomandă tratament cu atropină i.v. sau stimulare cardiacă temporară în cazul absenţei răspunsului la atropină[8]. Ischemia severă în cadrul STEMI poate produce *tulburări de conducere* la orice nivel al nodului atrioventricular şi al sistemului de conducere intraventricular. Blocul atrioventricular (BAV) de gradul I nu necesită tratament. BAV de gradul II tip 1 se asociază de obicei cu STEMI inferior şi rar are impact hemodinamic. BAV de grad înalt sau BAV complet au o semnificaţie diferită în funcţie de localizarea STEMI. Astfel BAV asociat STEMI inferior este de obicei tranzitoriu, cu complexe QRS înguste, cu ritm de scăpare peste 40/minut şi nu se asociază cu creşterea mortalităţii, în timp ce BAV asociat STEMI anterior este mai frecvent localizat infranodal şi se asociază cu un ritm de scăpare instabil, cu complexe QRS largi, secundar unei necroze miocardice extinse. BRS nou apărut indică necroză anterioară întinsă cu probabilitate mare de a dezvolta BAV complet şi insuficienţă cardiacă. BAV de grad înalt sau complet necesită stimulare temporară dacă se însoţesc de hipotensiune sau insuficienţă cardiacă. Stimularea permanentă este indicată la pacienţii la care persistă BAV complet, la cei cu BAV de grad II care asociază şi bloc de ramură şi la cei cu BAV de grad II sau complet tranzitor asociat cu bloc de ramură nou instalat[15].

Pericardita acută poate complica STEMI cu necroză transmurală, incidenţa ei fiind în scădere în prezent. Clinic, apare durere toracică cu caracter de junghi influenţată de poziţia corpului şi respiraţie. Se însoţeşte deseori de frecătură pericardică. Răspunde la tratament cu doze mari de aspirină, paracetamol şi colchicină. Corticoterapia şi antiinfla- matoarele nesteroidiene trebuie evitate, ele interferând cu formarea cicatricei postinfarct.

Anevrismul VS apare cel mai frecvent ca urmare a infarctelor anterioare printr-un proces de remodelare VS patologică şi se însoţeşte de apariţia sau agravarea insuficienţei cardiace, complicaţii aritmice şi tromboză intraventriculară cu risc de embolii sistemice.

Bibliografie

1. Călin C. Infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST. în: Ginghină C. Mic tratat de cardiologie, Ed Academiei Române, 2010; p. 285-328.

2. Antman EM, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. Saunders Elsevier, 2007; p. 1207-1230.



3. Killip III T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967; 20:457-465.
4. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. New Engl J Med 1993; 329:673-82.
5. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1977;39:137-145.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012; 33:2551-67.
7. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol 2004; 44:E1-E211.
8. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33:2569-619.
9. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. Eur Heart J 2006; 27:779-788.
10. Deleanu D. Angioplastia coronariană percutană în infarctul miocardic acut si angină instabilă pos- tinfarct. Teză de doctorat. Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila”, Bucureşti, 2006.
11. Van de Werf F, Barron HV, Armstrong PW, et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. Eur Heart J 2001; 22:2253-2261.
12. White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. Eur Heart J 2007; 28:1066-1071.
13. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. New Engl J Med 2004; 350:1495-1504.
14. Lee DS, Green LD, Liu PP, Dorian P, Newman DM, Grant FC, Tu JV, Alter DA. Effectiveness of implantable defibrillators for preventing arrhythmic events and death: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1573-1582.
15. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2007; 28:2256-2295.

7.4 SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE FĂRĂ SUPRADENIVELARE DE SEGMENT ST

Dragoș Vinereanu, Nicolae Florescu, Claudiu Stoicescu, Cristian Udroiu, Vlad Vintilă

Definiţii

Termenul general de sindroame coronariene acute (SCA) cuprinde un spectru larg de prezentări clinice care variază de la angina de efort agravată la infarctul miocardic



acut (IMA) şi angina pectorală postinfarct. În funcţie de modificările electrocardiogramei (ECG) şi nivelul markerilor serici care detectează necroza miocardică, SCA pot fi încadrate în:

- **angină instabilă** (în care modificările ECG sunt variate şi pot include şi prezenţa supradenivelării tranzitorii de segment ST);
- **IMA** (cu sau fără supradenivelare de segment ST, în funcţie de aspectul ECG).

Electrocardiograma în 12 derivaţii este investigaţia cheie pentru încadrarea pacienţilor cu IMA în cele două tipuri principale: cu supradenivelare persistentă de segment ST (ST Elevation Myocardial Infarction, STEMI) sau fără supradenivelare de segment ST (non-ST), element extrem de important pentru stabilirea terapiei ulterioare.

Infarctul miocardic acut reprezintă necroza miocardică datorată unei ischemii miocardice acute prelungite. Termenul de IMA trebuie folosit doar dacă există dovada necrozei miocardice într-un context clinic sugestiv pentru ischemie miocardică. Necroza miocardică poate fi demonstrată prin:

- detectarea creşterii în sânge a markerilor de necroză miocardică;
- demonstrarea pierderii de miocard viabil folosind diverse metode imagistice;
- detectarea prezenţei undelor Q patologice noi pe ECG;
- examen morfopatologic.

Metodele biochimice şi imagistice actuale permit detectarea unor zone mici de miocard necrozat, ceea ce a condus la elaborarea de către cele mai importante societăţi de cardiologie a unor **criterii bine stabilite de definiţie a IMA.** Dintre acestea, în practica clinică diagnosticul de IMA se stabileşte cel mai frecvent prin detectarea creşterii şi/sau scăderii markerilor de necroză miocardică (preferabil troponina) împreună cu cel puţin unul dintre următoarele:

- simptome de ischemie miocardică;
- modificări ECG sugestive pentru ischemie nouă: modificări noi de segment ST- T sau bloc de ramură stângă (BRS) nou apărut;
- apariţia de unde Q patologice pe ECG;
- dovada imagistică a unei pierderi recente de miocard viabil sau apariţia unei modificări noi a cineticii peretelui ventriculului stâng (VS).

Diagnosticul de IMA se poate stabili în anumite condiţii şi la pacienţii cu moarte subită cardiacă, chiar în absenţa detectării nivelului markerilor de necroză miocardică, dacă există simptome sugestive de ischemie miocardică însoţite de o supradenivelare recentă de segment ST sau de BRS nou apărut şi/sau dovada de tromb proaspăt la coro- narografie şi/sau la autopsie.

Incidenţa sindroamelor coronariene acute (SCA) fără supradenivelare de segment ST (SCA non-ST) în populaţie este în jur de 3 la 1000 locuitori, depăşind incidenţa infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST (STEMI)[1]. La nivel european, mortalitatea iniţială, în spital, este de 3-5%; ea este mai mică decât la pacienţii cu STEMI (de cca 7%). După 6 luni, rata de mortalitate se egalizează (12-13%) pentru ambele forme de sindroame coronariene acute, SCA non-ST şi STEMI[2]. La distanţă, prognosticul pacienţilor cu SCA non-ST rămâne mai rezervat decât al pacienţilor cu STEMI, la acesta contribuind revascularizarea precoce în STEMI, vârsta pacienţilor şi comorbidităţile, în special diabetul zaharat şi boala cronică de rinichi.



Fiziopatologie

SCA includ o paletă largă de situaţii clinice al căror mecanism principal este ischemia miocardică, caracterizată prin reducerea brutală, acută sau subacută, a perfuziei miocardice. Aceasta apare prin ruptura sau fisura unei plăci coronariene aterosclerotice, peste care se suprapun diverse grade de tromboză coronariană, embolizare distală şi vasoconstricţie (figura 7.4)[3,4]. Astfel:

- **tromboză coronariană acută şi non-ocluzivă,** suprapusă pe o placă de aterom complicată (ruptă sau fisurată), apare în cazul plăcilor vulnerabile, de tip fibroaterom, cu înveliş fibros subţire şi miez lipidic bogat, ce apar de obicei la subiecţii cu disfuncţie endotelială, inflamaţie pan-coronariană şi/sau aterotromboză accelerată;

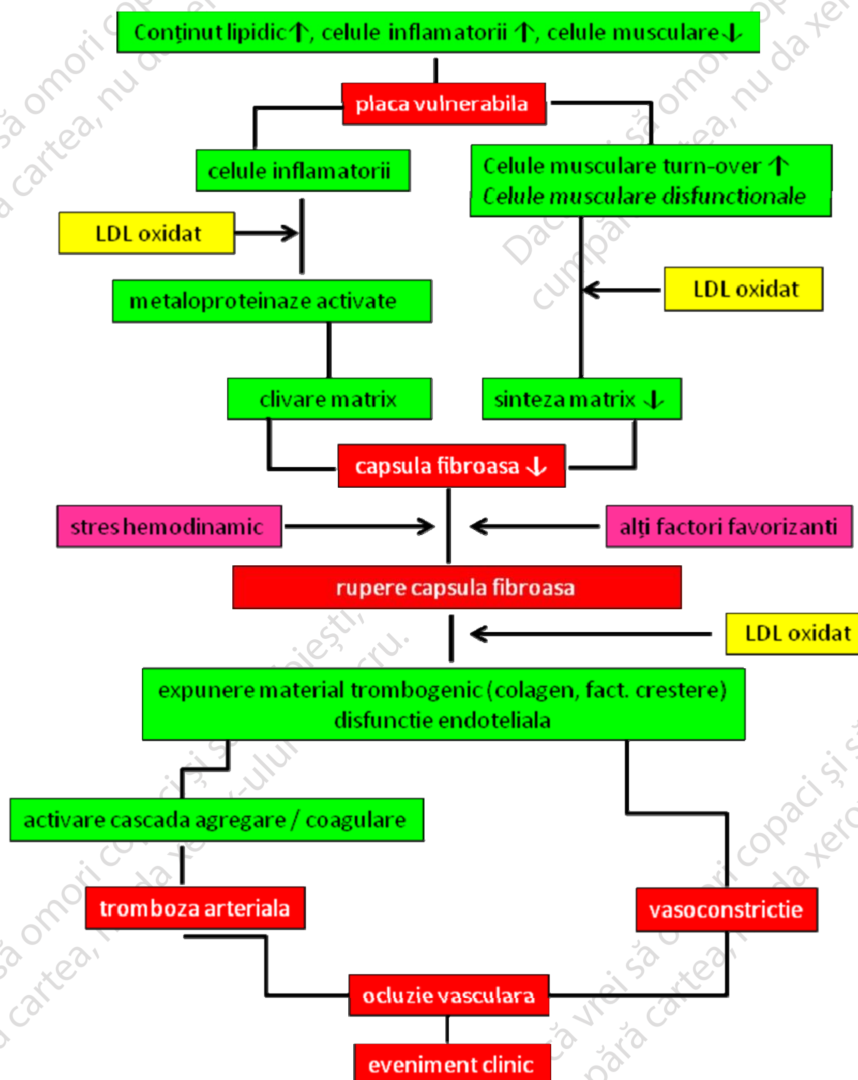


Figura 7.4. Procesul fiziopatologic al ocluziei trombotice. Modificat după Crawford, 2004.



- vasospasmul coronarian este frecvent asociat; acesta reprezintă mecanismul principal în angina Prinzmetal (spasm intens focal pe o arteră coronară epicardică, afectată aterosclerotic), precum şi în angina microvasculară.

Există şi forma **ne-aterosclerotică,** cele mai frecvente cauze fiind anomaliile coronariene, traumatismele toracice complicate cu hematom sau disecţie coronariană sau/şi aortică, vasculitele cu determinare coronariană (boala Takayasu), emboliile coronariene (fibrilaţia atrială, aortita luetică, depresurizare bruscă la scafandrii de mare adâncime), precum şi aortică, vasculitele cu determinare coronariană (boala Takayasu), emboliile coronariene (fibrilaţia atrială, aortita luetică, depresurizare bruscă la scafandrii de mare adâncime), precum şi consumul de droguri vasoactive (cocaină). SCA pot fi precipitate de factori extracoronarieni ce determină: (1) creşterea consumului miocardic de oxigen (febră, tahiaritmii, tireotoxicoză); (2) reducerea fluxului coronarian (hipotensiune arterială prelungită); (3) sau reducerea eliberării de oxigen la nivel miocardic (anemie sau hipoxemie de diverse cauze).

Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv, precum şi stratificarea riscului de deces şi de evenimente cardiace ischemice non-fatale, la pacienţii cu simptomatologie sugestivă pentru SCA se face pe baza anamnezei, examenului clinic, ECG-ului şi a determinării markerilor cardiaci. Diagnosticul iniţial al unui SCA non-ST este un diagnostic de excludere, bazat pe lipsa unei supradenivelări persistente de ST pe ECG. Ulterior, diferenţierea dintre SCA non-ST şi angina instabilă se va face pe baza markerilor de necroză miocardică. Investigaţiile imagistice se vor utiliza pentru a confirma sau infirma diagnosticele diferenţiale[4, 6, 11].

Prezentarea clinică. Durerea coronariană tipică este simptomul principal. Este obligatoriu să se facă diagnosticul diferenţial cu alte cauze de durere toracică, cum ar fi: embolia pulmonară, disecţia de aortă, pericarditele, pneumotoraxul, pneumonia, pleureziile etc. Există câteva **forme clinice particulare** în SCA non-ST[5]:

- *Angina de novo sau cu debut recent* (mai puţin de 30 de zile) la o persoană care nu are istoric de boală coronariană; această formă are o frecvenţă ridicată (până la 20% din formele de prezentare) şi evoluează adesea (20-25% din cazuri) spre infarct de miocard.
- *Angina agravată sau crescendo* este caracterizată de accese dureroase mai intense şi mai numeroase sau cu durată mai prelungită, la eforturi mai mici sau în condiţii altă dată neutre (emoţii, frig, postprandial etc.); intensificarea simptomelor şi răspunsul tardiv la nitroglicerină reprezintă elemente de risc crescut.
- *Angina de repaus,* uneori nocturnă, alteori prelungită (cu durată de peste 15 minute), de obicei fără un factor declanşator; apariţia ei la un anginos vechi, cu repetarea zilnică şi cu intensitate crescută, reprezintă elemente de risc crescut.
- *Angina post infarct* precoce (în primele 30 de zile de la un infarct miocardic) reprezintă un alt tip particular, cu risc foarte înalt. Apariţia ei la pacientul ne-revas- cularizat intervenţional reprezintă o indicaţie fermă ca pacientul respectiv să fie trimis de urgenţă către un laborator de cateterism cardiac.
- Angina post revascularizare coronariană, indiferent de momentul apariţiei sau de motivul care a dus iniţial la revascularizare, este de asemenea încadrată în formele clinice de SCA non-ST.



Există de asemenea **forme clinice atipice** în SCA, cum ar fi durerea toracică nespecifică sau aşa-zisele echivalenţe de durere, cum ar fi dispneea progresivă, fatiga- bilitatea neexplicată, manifestări de insuficienţă ventriculară stângă. Prezentările atipice sunt mai frecvente la pacienţii peste 75 de ani, femei, diabetici sau cei cu boală renală cronică[5, 6].

Braunwald a propus o clasificare bazată pe severitatea simptomelor, circumstanţelor de apariţie ale episoadelor de angină şi intensitatea tratamentului, după cum urmează:

Severitatea anginei:

I Debut recent, sever sau accelerat. Fără durere în repaus în ultimele luni.

II Angina pectorală în repaus apărută în ultima lună (fără episoade anginoase în ultimele 48 de ore).

III Angina pectorală în repaus şi acută (cu episoade anginoase în ultimele 48 de ore)

Circumstanţele clinice:

A. Angină instabilă secundară (în anemie, infecţie, febră etc.). Are loc în prezenţa unor condiţii extracardiace particulare, care intensifică ischemia miocardică.

B. Angină instabilă primară.

C. Angină post infarct (<2 săptămâni).

Intensitatea tratamentului:

1 Fără tratament sau tratament minim.

2 Simptomele nu dispar sub tratamentul medicamentos standard.

3 Simptomele persistă chiar şi sub tratamentul maxim tolerat cu beta-blocanţi, nitraţi şi blocanţi ai canalelor de calciu.

Modalitatea de a combina cele trei categorii descrise mai sus este utilă în clasificarea SCA non-ST; spre exemplu, **tipul III C 3 Braunwald** descrie angina de repaus, aparută precoce post infarct, sub tratament maximal[7, 8].

Examenul fizic este frecvent normal când se efectuează în afara episoadelor anginoase. Există câteva semne care reprezintă criterii de risc înalt, cum ar fi galopul ventricular, suflul sistolic de regurgitare mitrală (prin insuficienţă mitrală ischemică), aritmiile ventriculare sau supraventriculare, semnele de insuficienţă cardiacă sau instabilitatea hemodinamică. Pot fi prezente, de asemenea, semnele de ateroscleroză periferică sau cerebrovasculară sau elemente clinice de patologie asociată care ar putea favoriza apariţia anginei pectorale instabile secundare cum ar fi: anemie, hipertiroidie, insuficienţă respiratorie, infecţie cu localizare variată, febră de diverse cauze etc.[4, 5].

Electrocardiograma (ECG) are valoare diagnostică de primă linie în evaluarea pacienţilor cu suspiciune de SCA. ECG-ul standard în 12 derivaţii trebuie obţinut şi interpretat în primele 10 minute de la primul contact medical. Dacă ECG-ul iniţial este normal sau neconcludent, şi pacientul redevine simptomatic, înregistrări seriate ale ECG în timpul durerii trebuie obţinute şi comparate cu traseul electric din afara simptomelor. Comparaţia cu înregistrările ECG anterioare, dacă sunt disponibile, este importantă mai ales la pacienţii cu hipertrofie ventriculară stângă sau infarct miocardic în antecedente. Înregistrările ECG trebuie repetate la 3 ore, 6-9 ore şi la 24 de ore după prezentare, în caz de recurenţă a anginei, precum şi înainte de externare. Derivaţiile suplimentare



(V_7-V_9) şi precordiale drepte sunt frecvent necesare pentru diagnosticul ischemiei în teritoriul arterei circumflexe sau în teritoriul ventriculului drept. **Modificările ECG caracteristice în SCA non-ST** sunt (figura 7.5):

- subdenivelări de segment ST;
- modificări de undă T;
- supradenivelare tranzitorie <30 de min. de segment ST;
- blocuri de ramură tranzitorii în timpul accesului anginos.

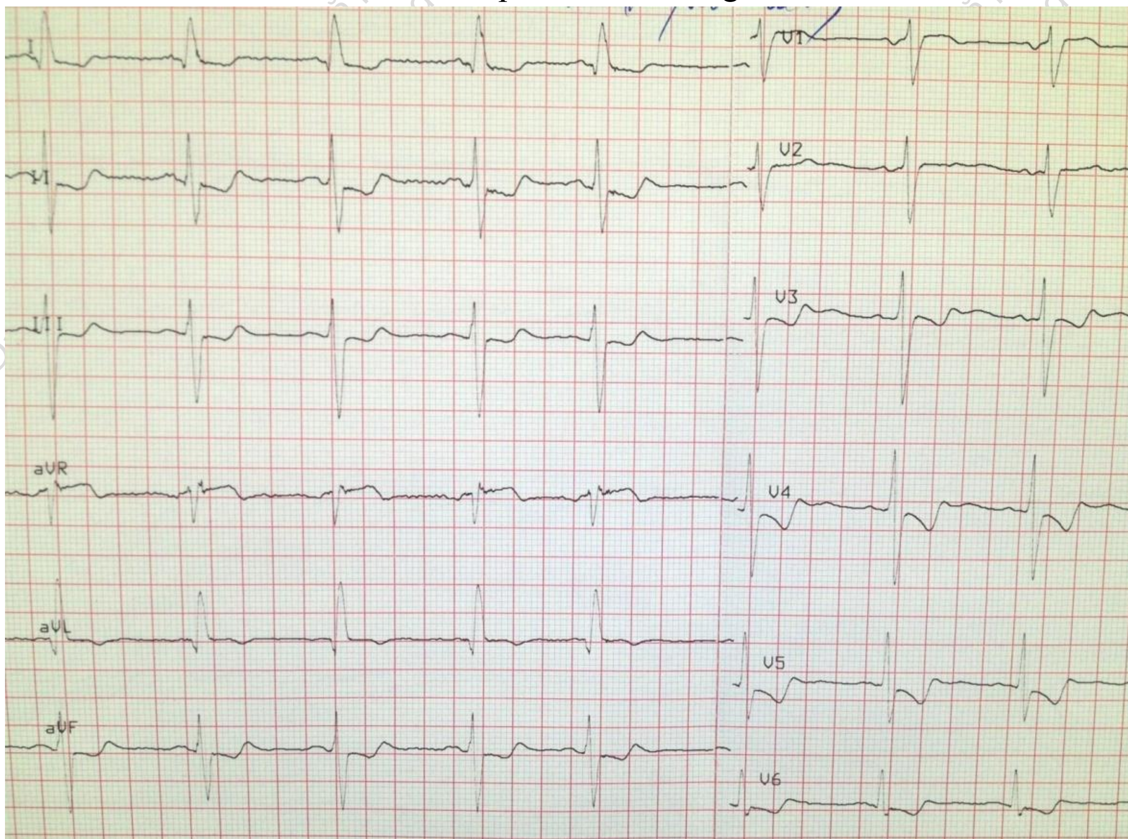


Figura 7.5. Modificări ECG caracteristice pentru SCA non-ST. Subdenivelare de segment ST în teritoriul antero-lateral.

De menţionat că ECG-ul iniţial complet normal *nu exclude* posibilitatea de SCA, iar modificările dinamice de ST-T reprezintă un criteriu de risc înalt. **Testul ECG de efort** este recomandat la pacienţii cu durere toracică care sugerează un SCA, dar cu ECG de repaus şi markeri cardiaci normal în mod repetat[4, 5].

Markerii cardiaci - troponinele T şi I au un rol central în diagnosticul şi stratificarea riscului, făcând distincţia între angina instabilă şi IMA non-ST, aşa cum am arătat mai sus. Ele sunt mai specifice şi mai sensibile decât markerii tradiţionali (CK, CK-MB şi mioglobina). Nu există practic diferenţe importante între semnificaţia troponinei I sau T. Creşterea troponinelor reflectă leziune miocardică secundară embolizării distale de la nivelul trombilor bogaţi în plachete din placa ruptă sau fisurată. În



consecinţă, troponinele pot fi considerate un marker al trombozei coronariene active, reprezentând un criteriu de risc înalt. Creşterea de troponine survine la 4-6 ore de la debutul simptomelor, iar troponinele rămân crescute până la 2 săptămâni. Determinările de troponine se realizează la momentul prezentării şi, dacă prima determinare este negativă, se repetă la 3-6 ore şi la 12 ore de la prezentare. Dacă este disponibilă, se recomandă determinarea troponinei înalt-sensibile *(„high-sensitive troponin”)* la momentul prezentării la spital şi cu re-testare la 3 ore. Trebuie avut în vedere diagnosticul diferenţial cu alte cauze care determină creşteri de troponine, cum ar fi insuficienţa renală acută sau cronică, insuficienţa cardiacă congestivă severă, criza hipertensivă, tahi- sau bradiaritmiile, embolia pulmonară, miocardita, accidentul vascular cerebral sau hemoragia subarahnoidiană, disecţia de aortă, sindromul de balonizare apicală (car- diomiopatia Tako-Tsubo), pacienţi critici, cu sepsis sau arsuri întinse[4, 5].

Explorările imagistice. *Ecocardiografia* reprezintă cea mai importantă tehnică imagistică neinvazivă în SCA. Este recomandată de rutină, la toţi pacienţii cu suspiciune de SCA, încă din camera de gardă. Permite evaluarea funcţiei sistolice a ventriculului stâng, identificarea tulburărilor tranzitorii de cinetică segmentară, precum şi a regurgitării mitrale dinamice din timpul episoadelor ischemice. Ecocardiografia permite diagnosticul diferenţial cu disecţia de aortă, embolia pulmonară, stenoza aortică, cardiomiopatia hipertofică şi cu pericardita. Ecocardiografia de stres sau scintigrafia miocardică de perfuzie sunt recomandate la pacienţii cu durere toracică care sugerează un SCA, dar cu ECG de repaus şi markeri cardiaci normale în mod repetat, la care testul ECG de efort nu poate fi făcut sau este neconcludent. IRM cardiac este rar indicat, de obicei în cazurile care necesită diagnosticul diferenţial cu miocarditele. Tomografia computerizată cu secţiuni multiple este de asemenea rar indicată din cauza accesului dificil şi a costurilor mari; permite vizualizarea neinvazivă a arterelor coronare şi poate fi utilă pentru diagnosticul de excludere al bolii coronariene aterosclerotice sau a unor anomalii coronariene[4, 5].

Coronarografia reprezintă standardul de aur pentru identificarea prezenţei şi severităţii bolii coronariene (figura 7.6). Permite de asemenea evaluarea concomitentă a funcţiei ventriculului stâng prin ventriculografie. Trebuie efectuată de urgenţă (vezi detaliile la tratament), în scop diagnostic, în următoarele situaţii: (1) pacienţi cu SCA- nonST cu risc înalt (vezi mai jos); (2) pacienţi cu angină recurentă şi modificări dinamice ST-T sau troponine crescute (în absenţa modificărilor ECG); (3) pacienţi cu diagnostic diferenţial neclar în pofida examinărilor imagistice neinvazive. La pacienţii cu SCA non-ST, coronarografia evidenţiază leziuni semnificative (stenoze cu diametru >50%) univasculare în 30-40% din cazuri, multivasculare la 45-60% din cazuri şi leziuni de trunchi comun de arteră coronară stângă în 4-8% din cazuri; 10-15% dintre pacienţii cu SCA non-ST prezintă artere coronare epicardice normale angiografic sau fără leziuni semnificative. Prezenţa afectării multivasculare şi a trombusului intracoronarian reprezintă criterii de risc înalt[4, 5, 11, 12].

Diagnostic diferenţial

SCA non-ST trebuie diferenţiate de STEMI, de angina stabilă, precum şi de alte condiţii cardiace şi extracardiace care produc dureri toracice (tabelul 7.5). Diferenţa dintre SCA-nonST şi angina instabilă nu are o importanţă deosebită, ambele condiţii având o atitudine terapeutică similară[4, 5, 11, 12].





Figura 7.6. Stenoza subocluzivă de arteră coronară dreaptă, la pacient cu SCA non-ST, cu modificări pe electrocardiogramă în teritoriul inferior.

Tabelul 7.5. Principalele afecţiuni cardiace şi non-cardiace care fac obiectul diagnosticului diferenţial în SCA non-ST

Cauze cardiace	**Cauze pulmonare**	**Cauze vasculare**	**Cauze hemato-logice**	**Cauze gastro-intestinale**	**Altele**
Miocardite	Embolie pulmonară	Disecţie de aortă	Anemii	Spasm esofagian	Discopatie cervicală
Pericardite	Pneumonie	Anevrism de aortă	Criza de sicklemie	Esofagite	Leziuni muscu-lare traumatice/infla-matorii
Cardiomiopatii	Pleurezii			Ulcer peptic	Costocondrită
Valvulopatii	Pneumotorax			Pancreatite	Herpes zoster
Cardiomiopatia Tako-Tsubo	Pneumotorax			Colecistite	
Traumatisme cardiace					



Stratificarea riscului

De îndată ce a fost pus diagnosticul de SCA non-ST, următorul pas este cel de încadrare într-o **clasă de risc,** cu scopul de a alege strategia terapeutică optimă, pentru prevenţia şi reducerea complicaţiilor şi îmbunătăţirea prognosticului. Clasele de risc, conform clasificării lui Topol[9, 10], sunt următoarele:

Risc crescut implică cel puţin una dintre următoarele caracteristici: (1) accentuarea simptomelor ischemice în ultimele 48 de ore; (2) durere continuă prelungită (>20 minute) în repaus sau ne-ameliorată de nitroglicerină; (3) edem pulmonar, cauzat cel mai probabil de ischemie; (4) prezenţa de galop sau raluri noi/agravate; (5) prezenţa de hipotensiune, bradi- sau tahicardie; (6) prezenţa de suflu de regurgitare mitrală nou sau agravat; (7) prezenţa de aritmii ventriculare maligne; (8) angină de repaus cu modificări dinamice de ST >0,5 mm; (9) vârsta >75 de ani; (10) BRS/BRD nou apărute (sau presupus a fi nou apărute); (11) funcţie sistolică deprimată cu FE <40%; (12) nivele de troponină crescute.

Risc intermediar înseamnă absenţa modificărilor enumerate mai sus, dar prezenţa oricăreia dintre următoarele: (1) infarct miocardic în antecedente; (2) istoric de boală arterială periferică sau cerebrovasculară; (3) angină prelungită (>20 de minute), ameliorată la repaus sau cu nitroglicerină; (4) angină pectorală nocturnă; (5) angină pectorală cu modificări dinamice de undă T; (6) unde Q patologice sau subdenivelare ST <1 mm în mai multe derivaţii; (7) vârsta >70 de ani; (8) nivele de troponină uşor crescute.

Risc scăzut înseamnă absenţa modificărilor enumerate mai sus, dar prezenţa oricăreia dintre următoarele (în condiţiile unui ECG normal sau nemodificat în timpul unui episod de disconfort toracic şi a unor nivele de troponină normale): (1) creşterea frecvenţei, severităţii sau a duratei anginei; (2) scăderea pragului anginos; (3) angină cu debut recent (între 2 săptămâni şi 2 luni).

Tratamentul

Măsurile iniţiale se adresează combaterii durerii prin administrare de[4]:

- oxigen pe mască/sondă nazală 4-6 1/min, în special dacă SaO_2 <90%;
- nitroglicerină sublingual sau intravenos;
- morfină 3-5 mg i.v., dacă durerea este severă.

Medicaţia antiischemică acţionează prin reducerea consumului miocardic de oxigen (prin reducerea frecvenţei cardiace, a tensiunii arteriale, a presarcinii şi a contractilităţii miocardice) sau prin creşterea aportului miocardic de oxigen (prin vasodilataţie coronariană)[4].

Beta-blocantele inhibă efectele miocardice ale catecolaminelor circulante şi reduc consumul miocardic de oxigen. Tratamentul oral cu beta-blocante cardioselective (cum ar fi metoprolol, carvedilol, bisoprolol) este indicat la toţi pacienţii cu SCA non-ST, în special la cei cu disfuncţie ventriculară stângă, în absenţa contraindicaţiilor majore (bradicardia sau bloc atrioventricular de grad înalt, bronhospasm activ, hipotensiune, şoc cardiogen). Ţinta tratamentului este dispariţia durerii şi menţinerea frecvenţei cardiace între 50-60 bpm.

Nitraţii acţionează prin următoarele mecanisme: (1) scad consumul miocardic de oxigen prin efect venodilatator, cu reducerea consecutivă a presarcinii; şi (2) cresc apor-



tul miocardic de oxigen prin vasodilataţie coronariană (la nivelul coronarelor epicardice, coronarelor mici şi colateralelor). La pacienţii cu angină recurentă şi/sau semne de insuficienţă ventriculară stângă se recomandă nitroglicerina i.v. 12-24 de ore, cu evitarea hipotensiunii. Este contraindicată administrarea de nitraţi la pacienţii trataţi cu inhibitori de 5-fosfodiesterază (sildenafil, vardenafil, tadalafil etc.) datorită riscului de vasodilataţie excesivă şi hipotensiune severă.

Blocantele canalelor de calciu. Dihidropiridinele (nifedipina, amlodipina etc.) au efect vasodilatator. Se recomandă utilizarea lor la pacienţii care rămân simptomatici sub nitraţi şi beta-blocante. Nu se recomandă utilizarea de dihidropiridine cu acţiune scurtă (nifedipina cu eliberare rapidă) datorită efectului vasodilatator brutal, urmat de stimulare simpatică reflexă, precum şi datorită efectului de furt coronarian (produc vasodilataţie numai pe arterele coronare epicardice). Non-dihidropiridinele (verapamil, diltiazem) au efect de reducere a contractilităţii miocardice. Se recomandă utilizarea lor la pacienţii cu SCA non-ST şi care prezintă contraindicaţii la administrarea de beta- blocante. Blocantele canalelor de calciu sunt recomandate de elecţie la pacienţii cu angină vasospastică. Sunt contraindicate la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă, insuficienţă cardiacă congestivă sau hipotensiune.

Medicaţia antiplachetară. Activarea plachetelor urmată de agregare joacă un rol dominant în propagarea trombozei arteriale şi, în consecinţă, reprezintă o ţintă terapeutică majoră în tratamentul SCA non-ST. Medicaţia antiplachetară trebuie iniţiată cât mai precoce posibil, cu scopul reducerii complicaţiilor ischemice majore şi al evenimentelor aterotrombotice recurente[4, 11, 12].

Aspirina inhibă COX-1, reduce formarea de tromboxan A2 şi induce inhibiţie plachetară permanentă; ca urmare, reduce apariţia recurenţelor de infarct miocardic şi riscul de deces la toţi pacienţii cu SCA non-ST. În absenţa contraindicaţiilor majore (alergie la aspirină, sângerare gastrointestinală activă) aspirina trebuie administrată la toţi pacienţii, cu o doză iniţială de încărcare de 150-300 mg (de preferat non- enterosolubilă), urmată de o doză de menţinere de 75-100 mg pe termen lung (de preferat entero-solubilă)[4, 11].

Inhibitorii receptorilor P_2Y12 blochează legarea ADP şi activarea plachetelor. Asocierea lor cu aspirina este recomandată la toţi pacienţii cu SCA non-ST. Tratamentul antiplachetar dual trebuie menţinut pe o durată de 12 luni în absenţa contraindicaţiilor, cum ar fi riscul excesiv de sângerare. La pacienţii cu istoric de hemoragie gastrointestinală sau ulcer, sau cu factori de risc multipli pentru sângerare (infecţie cu *H. pylori*, vârsta peste 65 de ani, tratament cu anticoagulante orale sau corticosteroizi), se recomandă utilizarea, în combinaţie cu tratamentul antiplachetar dual, a unui inhibitor de pompă de protoni (altul decât omeprazol, datorită unei posibile interacţiuni cu clopidogrelul; de preferat pantoprazolul sau esomeprazolul)[4, 11].

Clopidogrelul este un inhibitor ireversibil al receptorilor **P_2Y12;** intră în acţiune în 2-4 ore, efectul durează 3-10 zile şi necesită oprirea cu cel puţin 5 zile înaintea unei intervenţii chirurgicale majore. Dozele recomandate sunt doza de încărcare 300- 600 mg, urmată de doza de întreţinere 75 mg/zi. La pacienţii trataţi invaziv prin angiopatie coronariană cu implantarea de stent, care nu prezintă risc de sângerare, se recomandă o doză de încărcare de 600 mg. În caz de risc crescut de tromboză subacută de stent (dar fără risc de sângerare), se recomandă doza de întreţinere dublă, de 150



mg/zi, în prima săptămână după intervenţia coronariană percutană, urmată apoi de doza clasică de 75 mg/zi, timp de un an, în lipsa contraindicaţiilor. Ghidurile actuale recomandă utilizarea clopidogrelului la pacienţii cu SCA non-ST doar atunci când noii inhibitori de receptori P_2Y12, prasugrelul sau ticagrelorul, nu sunt disponibili[4, 11].

Prasugrelul este un inhibitor ireversibil al receptorilor P_2Y12, cu efect rapid (intră în acţiune în cca 30 de minute) şi care durează 5-7 zile. Are eficienţă superioară clopidogrelului pe evenimentele cardiovasculare majore, dar cu preţul creşterii semnificative a riscului de sângerări majore. Dozele recomandate sunt: doza de încărcare de 60 mg şi doza de întreţinere de 10 mg/zi. Este recomandat la pacienţii fără risc hemoragie major, fără accidente vasculare cerebrale/accidente ischemice tranzitorii în antecedente şi <75 de ani, şi care sunt supuşi unei strategii invazive[11, 12].

Ticagrelorul este un inhibitor reversibil al receptorilor P_2Y12, cu efect rapid (intră în acţiune în cca 30 de minute) şi durată de acţiune scurtă de cca 3-4 zile. Are o eficienţă superioară clopidogrelului în prevenirea evenimentelor aterotrombotice recurente şi un profil de siguranţă asemănător. Dozele recomandate sunt: doza de încărcare de 180 mg şi doza de întreţinere de 90 mg x 2/zi. Este indicat la toţi pacienţii cu SCA non-ST cu risc intermediar şi înalt, indiferent de strategia iniţială de tratament, inclusiv la cei pre-trataţi cronic cu clopidogrel[11, 12].

Inhibitorii de glicoproteină plachetară IIbIIIa (abciximab, eptifibatide, tirofiban) blochează calea finală a agregării plachetare (receptorul plachetar Ilb/IIIa). Nu este recomandată folosirea lor de rutină, ci doar la pacienţii trataţi invaziv precoce şi care prezintă criterii de risc ischemic înalt (troponine crescute, diabetici, trombus vizibil angiografic).

Medicaţia anticoagulantă. Anticoagulantele sunt utilizate în tratamentul SCA non- ST pentru reducerea riscului trombotic acut. Ele acţionează prin reducerea generării şi/sau activităţii trombinei. Medicaţia anticoagulantă, împreună cu tratamentul antiplachetar dual (aspirină + inhibitor receptor P_2Y12) reprezintă **prima linie de tratament medicamentos în SCA non-ST,** în lipsa accesului la tratamentul intervenţional. La pacienţii trataţi invaziv precoce, medicaţia anticoagulantă şi antiplachetară reprezintă adjuvante obligatorii[4, 11]. Alegerea medicamentului anticoagulant se face după eficienţă şi după evaluarea riscului individual de sângerare. Dacă durata tratamentului antiplachetar dual în SCA non-ST este de 12 luni, indiferent dacă pacienţii sunt stentaţi sau nu, în lipsa contraindicaţiilor durata tratamentului anticoagulant este diferită în funcţie de strategia de tratament: la pacienţii trataţi conservator, anticoagularea se va menţine pe toată perioada internării; la cei trataţi invaziv, anticoagularea se opreşte după angioplastia coronariană, în absenţa altor indicaţii speciale.

După mecanismul de acţiune, medicamentele anticoagulante folosite în SCA non ST pot fi clasificate astfel:

Inhibitori indirecţi ai coagulării (necesită legarea de antitrombina III):
- inhibitori indirecţi ai trombinei:
  - heparina nefracţionată (HNF);
  - heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM), care inhibă însă predominant factorul Xa;
- inhibitori indirecţi ai factorului Xa:
  - fondaparina;
  - HGMM (inhibă factorul Xa şi IIa în raport 2/1 -4/1)



Inhibitori direcţi ai coagulării:

- inhibitori direcţi ai trombinei:
  - bivalirudina
- inhibitori direcţi ai factorului Xa (disponibili doar oral):
  - rivaroxaban

Heparina nefracţionată (HNF) prezintă biodisponibilitate redusă, fiind necesară administrarea în perfuzie intravenoasă continuă. Are o fereastră terapeutică îngustă, necesitând monitorizare de laborator prin aPTT (timp de tromboplastină parţial activată), care trebuie menţinut între 50 şi 70 secunde. În caz de intervenţie coronariană percutană, heparina se recomandă a se administra în funcţie de greutatea corporală: 70-100 UI/kg (sau 50-60 UI/kg în combinaţie cu inhibitorii de glicoproteină Ilb/IIIa), sub controlul ACT (timpul activat de coagulare) ce trebuie menţinut la 250-350 de secunde (sau 200- 250 de secunde în combinaţie cu inhibitorii de glicoproteină Ilb/IIIa). În caz de atitudine conservatoare, HNF se poate folosi dacă enoxaparina sau fondaparina nu sunt disponibile, cu bolus iniţial i.v. de 60-70 UI/kg (maxim 5000 UI intravenos), urmat de perfuzie continuă cu 12-15 UI/kg/oră (maxim 1000 Ul/oră), timp de 48-72 de ore sub controlul aPTT-ului[4, 11].

Heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM), comparativ cu heparina nefracţionată, au biodisponibilitate mare, se leagă mai puţin de proteinele plasmatice, şi au un efect anticoagulant predictibil. În consecinţă, se pot administra subcutanat, nu necesită monitorizare de laborator şi prezintă un risc mai mic de a induce tromboci- topenie. În SCA non-ST, se recomandă administrarea de enoxaparină dacă nu există disponibilă fondaparina, în doză de 1 mg/kg x 2/zi subcutanat (0,75 mg/kg x 2/zi subcutanat la pacienţii peste 75 de ani). La pacienţii cu SCA non-ST pre-trataţi cu enoxaparină şi care sunt revascularizaţi intervenţional nu se recomandă trecerea pe altă medicaţie anticoagulantă (HNF). Dacă doza de enoxaparină a fost administrată cu mai puţin de 8 ore înaintea procedurii de intervenţie coronariană percutană, nu se utilizează o doză suplimentară; dacă enoxaparina a fost administrată cu mai mult de 8 ore înaintea procedurii de intervenţie coronariană percutană, se recomandă administrarea unei doze suplimentare de enoxaparină de 0,3 mg/kg intravenos[7, 9]. Majoritatea HGMM sunt contraindicate în insuficienţa renală cu ClCr <30 ml/min. Totuşi, enoxaparina poate fi administrată în doză zilnică unică (0,75-1 mg/kg subcutanat în funcţie de vârstă) la pacienţii cu insuficienţă renală.

Fondaparina este un pentazaharid, care acţionează inhibând selectiv şi indirect factorul Xa. Are o biodisponibilitate înaltă (100%) după administrarea subcutanată şi un timp de înjumătăţire de 17 ore, care permite să fie administrată în doză zilnică unică. Se elimină renal, fiind contraindicată dacă ClCr <20 ml/min. Nu determină trombocitopenie şi nu necesită monitorizare de laborator. În SCA non-ST care nu sunt trimise să efectueze o intervenţie coronariană percutană, fondaparina este anticoagulantul de primă alegere; se recomandă administrarea unei doze zilnice unice de 2,5 mg subcutanat. La pacienţii trataţi cu fondaparină şi care urmează să efectueze o intervenţie coronariană percutană se recomandă administrarea unui bolus de heparină nefracţionată de 85 UI/kg (sau 60 UI/kg în combinaţie cu inhibitorii de glicoproteină IIb/IIIA) în momentul intervenţiei. Aceasta este necesară pentru evitarea trombozei de cateter, care poate apărea în cazul utilizării fondaparinei al cărei efect anticoagulant nu este suficient de puternic pentru a bloca coagularea “in vitro”, produsă intra-cateter[4, 11, 12].



Bivalirudina este recomandată ca alternativă la HNF + inhibitori de glicoproteină IIb/IIIa la pacienţii care urmează o strategie invazivă precoce şi prezintă un risc crescut de sângerare.

Revascularizarea coronariană (intervenţională sau chirurgicală) ameliorează rapid simptomatologia, reduce durata de spitalizare şi îmbunătăţeşte prognosticul, în mod particular la pacienţii cu SCA non-ST cu risc înalt. De aceea, stratificarea precoce a riscului la pacienţii cu SCA non-ST este esenţială în alegerea strategiei optime de tratament[1, 11, 12].

Astfel:

- coronarografia de mare urgenţă <2 ore este recomandată la pacienţii cu angină refractară, cu insuficienţă ventriculară stângă acută, instabilitate hemodinamică sau aritmii ventriculare maligne;
- coronarografia precoce <24 de ore este recomandată la toţi pacienţii cu risc înalt (figura 7.7);
- coronarografia <72 de ore (aşa-zisa strategie invazivă) este indicată la toţi pacienţii cu angină recurentă, care prezintă modificări dinamice ST-T sau de troponine, precum şi la pacienţii cu diagnostic diferenţial neclar în pofida examinărilor imagistice neinvazive.

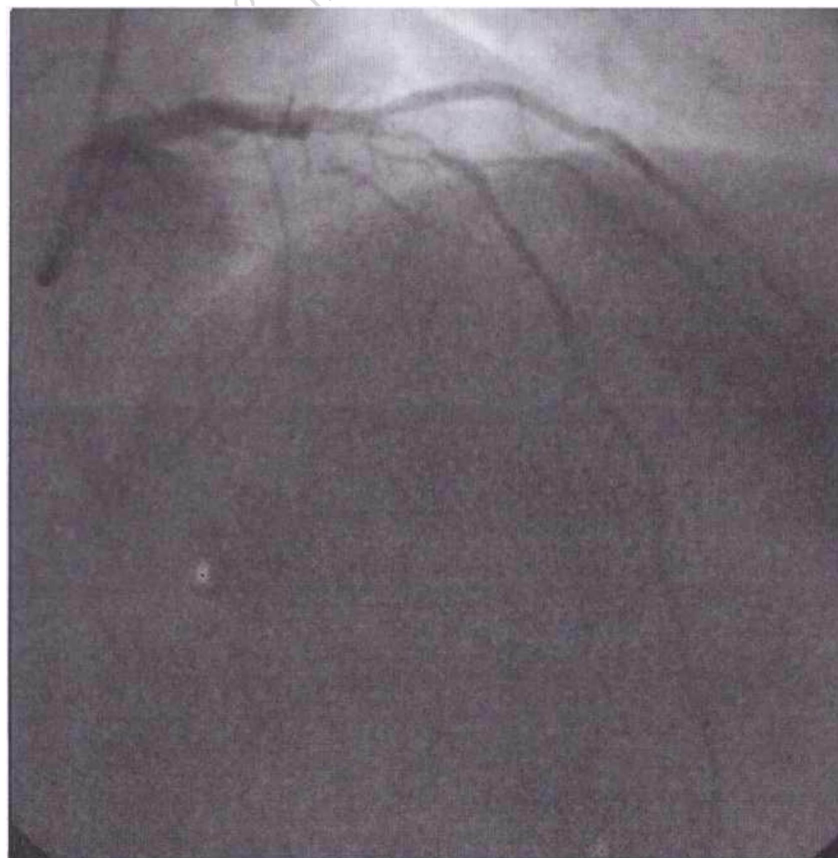


Figura 7.7. Stenoză critică, ulcerată, de arteră descendentă anterioară, la pacient cu SCA non-ST, cu modificări pe electrocardiogramă în teritoriul anterior, încadrat la risc înalt.

La pacienţii cu risc intermediar, coronarografia este de obicei recomandată pe parcursul internării. La pacienţii cu risc scăzut decizia de evaluare invazivă ulterioară prin coronarografie se va lua în funcţie de prezenţa ischemiei inductibile la testele non-invazive de provocare a ischemiei (test ECG de efort, ecocardiografie de stres, scintigramă miocardică de perfuzie).

Strategia de revascularizare (intervenţie coronariană percutană sau chirurgie) se stabileşte în funcţie de starea clinică, de extensia şi severitatea leziunilor coronariene, de funcţia ventriculului stâng şi de comorbidităţi. Nu se recomandă evaluarea invazivă de rutină a pacienţilor cu SCA non-ST cu risc scăzut şi nici revascularizarea leziunilor nesemnificative angiografic[4, 11].



Prevenţia secundară

Întrucât necesarul de reinternare în spital după un SCA non-ST rămâne înalt (până la 20% dintre pacienţi sunt spitalizaţi din nou în primul an), iar riscul de deces şi infarct miocardic se menţine la valori crescute, măsurile de prevenţie secundară sunt deosebit de importante. Ele urmăresc încetinirea progresiei aterosclerozei, reducerea riscului de deces, de (re)infarctare şi de insuficienţă cardiacă congestivă[4].

Măsurile terapeutice pe termen lung cuprind:

- continuarea aspirinei 75-100 mg/zi, toată viaţa;
- continuarea tratamentului antiplachetar dual timp de 12 luni;
- administrarea de beta-blocant la pacienţii cu disfuncţie de ventricul stâng (FE <40%);
- administrarea de inhibitor al enzimei de conversie, început din primele 24 de ore la pacienţii cu FEVS <40%, precum şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, diabet zaharat, hipertensiune sau boală renală cronică; la pacienţii care nu tolerează inhibitori ai enzimei de conversie, se recomandă utilizarea antagoniştilor receptorilor de angio- tensină (sartani);
- administrarea de antagonişti de aldosteron (spironolactonă/eplerenonă) la pacienţii cu FE <35%, diabet zaharat sau insuficienţă cardiacă manifestă, în absenţa disfuncţiei renale sau a hiperkaliemiei;
- administrarea de statine, iniţiate cât mai precoce şi continuate pe termen lung, având ca ţintă terapeutică nivele de LDL-colesterol <70 mg/dl;
- măsuri de schimbare a stilului de viaţă, renunţarea la fumat şi includerea într-un program de prevenţie şi reabilitare cardiacă.

Bibliografie

1. Yeh RW, Sidney S, Chandra M et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. New Engl J Med 2010; 362:2155-2165.
2. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediteranean Basin in 2004. Eur Heart J 2006; 27:2285-2293.
3. Shah PK, Falk E. In: Cardiology. Sub redacţia: Crawford M, DiMarco JP, Paulus WJ, Elsevier 2004; 3:213-22.
5. Gherasim L. Medicina Interna. Ed a II a revizuită şi adăugită. Editura Medicală Bucureşti 2004; p. 823-47.
6. Hall R. Guidelines on management of unstable angina. Heart 2001; 85:132
7. Braunwald E. Unstable angina. A classification. Circulation 1989; 80:410-414
8. Braunwald E. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. Circulation 1994; 90:613-622
9. Topol EJ, Grifin BP. Unstable angina and Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction. In: Manual of Cardiovascular Medicine, 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 211-247.



10. Ginghină C. Mic Tratat de Cardiologie. Ed Academiei Române, Bucureşti 2010; p.265-85.
11. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2010; 31:2501-2555.
12. Interventions for non-ST elevation acute coronary syndromes. In: Percutaneous Interventional Cardiovascular Medicine (editors: E. Eeckhout, PW Serruys, W Wijns, A Vahanian, M van Sambeek, R de Palma). The PCR-EAPCI Textbook 2012, voi. II; p.561-594.



8. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Radu Căpâlneanu, Daniela Bedeleanu, Horia Roşianu, Adela Şerban, Lelia Strâmbu

Epidemiologie

Hipertensiunea arterială (HTA):

- este afecţiunea cronică cea mai răspândită în Europa şi Statele Unite
- constituie cel mai frecvent motiv pentru consultaţia medicală ambulatorie
- furnizează cel mai mare număr de reţete şi medicamente prescrise
- are o dublă calitate de boală şi în acelaşi timp de factor de risc major pentru alte afecţiuni cardiace, cerebrale şi renale
- cu toate acestea, în general, rata de control a tensiunii arteriale nu depăşeşte o treime din numărul pacienţilor hipertensivi, ceea ce explică creşterea incidenţei insuficienţei cardiace şi a bolilor cronice renale, ambele în bună măsură consecinţă a hipertensiunii arteriale. În particular, pacienţii obezi, cu diabet zaharat, cunoscuţi ca populaţie cu risc foarte mare cardiovascular, au o rată şi mai redusă a controlului tensiunii arteriale (TA)[1].

HTA este un fenomen cantitativ a cărei definire este arbitrară şi pragmatică[3]. HTA se consideră în mod uzual atunci când valorile TA >140/90 mmHg, deşi riscul de boală coronariană (BC) şi de accident vascular cerebral (AVC) este prezent la valori de >115/75 mmHg. Probabil, şi din acest motiv, la pacienţii cu risc crescut cardiovascular (CV), îndeosebi la cei cu BC, se recomandă scăderea TA la valori <130/80 mmHg[2].

La nivel mondial, HTA se consideră că afectează aproximativ 1 miliard de oameni şi se apreciază că în anul 2025 acest număr va creşte la 1,5 miliarde (1/3 din populaţia globului)[2]. Comparativ, prevalenţa HTA este mai crescută în Europa faţă de SUA (28% vs 40%). Prevalenţa HTA se ştie că creşte proporţional cu vârsta, astfel, în timp ce în intervalul 35-65 de ani 30-40% sunt hipertensivi, iar între 60-75 de ani ajung la >50%, la persoanele de peste 70 de ani prevalenţa HTA depăşeşte 70%. În ceea ce priveşte raportul bărbaţi/femei, sub vârsta de 50 de ani, prevalenţa este mai ridicată la sexul masculin, dar după vârsta de apariţie a menopauzei la femei acest raport se inversează. Incidenţa HTA este dificil de apreciat exact în diferite populaţii datorită diferenţelor de definire şi a tehnicilor de măsurare. Unele date apreciază incidenţa de 3,3% la bărbaţi şi 1,5% la femei în intervalul 30-50 ani şi respectiv de 6,2% şi 8,6% în perioada 70- 80 de ani[3].

HTA are o dublă calitate, de boală şi în acelaşi timp de factor de risc, fiind din acest ultim punct de vedere cel mai comun factor de risc cardiovascular, uşor identificabil şi posibil de tratat corespunzător. Relaţia HTA şi riscul de mortalitate cardiovasculară este demonstrată, fiind progresivă în funcţie de mărimea valorilor tensionale sistolice şi distolice. În particular, HTA afectează structura şi funcţiile cardiace şi vasculare pe de o parte, iar pe de altă parte e recunoscută a avea o acţiune de accelerare a dezvoltării aterosclerozei. Astfel, este de notorietate relaţia liniară între mărimea



valorilor TA şi riscul de boală coronariană (BC) şi accident vascular cerebral (AVC), HTA fiind totodată un predictor major pentru apariţia insuficienţei cardiace (IC) şi a insuficienţei renale (IR). În acest sens, se consideră că HTA este responsabilă de 54% din AVC şi de apariţia a 47% din cazurile cu BC[2].

Hemodinamic, HTA are parametri diferit apreciaţi ca importanţă în ceea ce priveşte ponderea lor în exercitarea rolului de factor de risc şi mai ales asupra capacităţii de predicţie:

- Valoarea sistolică este considerată în general ca mai importantă decât cea diastolică
- Predicţia TA medii pare mai degrabă în relaţie cu AVC; în general valorile diastolice crescute s-au asociat semnificativ cu incidenţa stroke-ului în timp ce TAD scăzută nu s-a corelat cu un risc vascular cerebral
- Valoarea diastolică prea scăzută reprezintă un risc suplimentar îndeosebi la vârstnici. Semnificaţia de risc CV pentru valorile scăzute ale TAD ar avea două explicaţii: pe de o parte prin reducerea perfuziei coronariene (predominant diastolică) şi pe de altă parte prin semnificaţia de afectare generalizată vasculară, în principal prin reducerea importantă a elasticităţii arteriale ("stiffness")
- Presiunea pulsului, îndeosebi la vârstnici, este considerată de unii autori ca un factor de prognostic semnificativ, superior valorii sistolice. Deoarece acest aspect nu este pe deplin clarificat, mai utilă este aprecierea de risc crescut atribuită pacienţilor cu valori ale TAS >160 mmHg şi TAD <70 mmHg
- TA centrală vs TA periferică - există date care atestă o mai puternică corelaţie între TA centrală (determinată neinvaziv de la nivel aortic) şi riscul CV, fenomen atestat la persoane de vârstă medie şi mai puţin la vârstnici[1].

Uzual, criteriile de clasificare a HTA se referă la magnitudinea valorilor tensionale, la cauze şi respectiv la vârsta pacienţior. Severitatea HTA se defineşte prin valorile TAS şi TAD; din punctul de vedere al etiologiei, HTA se clasifică în forma esenţială (primară), fără o cauză bine cunoscută şi respectiv HTA secundară, când etiologia este demonstrată; în funcţie de vârsta pacienţilor se disting forma HTA a adultului (ambele valori ale TA crescute) şi aceea a vârstnicului (doar valoarea TAS crescută).

Formei esenţiale a HTA i se descriu 3 variante

- HTA sistolică a adultului tânăr - datorată unei hiperactivităţi simpatice care determină o creştere a debitului cardiac; este mai frecvent întâlnită la bărbaţi decât la femei (25% vs 2%); de multe ori precede apariţia unei HTA diastolice la vârstă medie
- HTA diastolică a vârstei mijlocii (30-50 de ani) - datorată în principal creşterii rezistenţei periferice; netratată, adesea evoluează spre o formă HTA sitolică şi diastolică
- HTA sistolică a vârstnicului (după 60 de ani), TAS >140 mmHg, TAD <90 mmHg; se datorează pierderii elasticităţii arteriale prin depunere intraparietală de colagen; în acest sens, magnitudinea presiunii pulsului reflectă gradul de rigidizare vasculară[2].

Pe lângă variantele sistolice sau diastolice izolate, HTA i se mai descriu şi alte forme clinice în relaţie cu severitatea extremă sau cu circumstanţele de manifestare. Astfel sunt cunoscute:

- HTA "malignă" se defineşte nu numai prin valorile tensionale foarte mult crescute şi refractare, ci şi prin manifestările severe ale organelor ţintă afectate (în particular hemoragiile retiniene, edemul papilar). Netratată, HTA malignă are un prognostic de supravieţuire foarte sever pe termen scurt.
- HTA de "halat alb"- este întâlnită la 15-20% din pacienţi cu HTA în stadiul 1, care au valori crescute doar în contextul consultaţiei medicale (TAS >140 mmHg, TAD



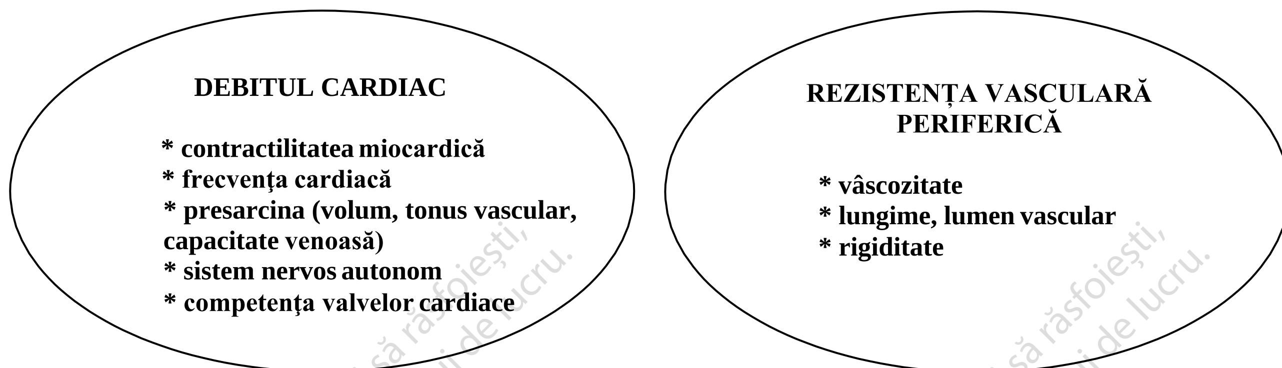
>90 mmHg) în restul timpului având valori medii de 135 mmHg pt TAS şi 85 mmHg pentru TAD. Ca explicaţie este invocată anxietatea excesivă prilejuită de contactul cu medicul, fiind mai frecvent întâlnită la vârstnici. Deşi considerată benignă, HTA de „halat alb" s-a dovedit adesea că evoluează într-un interval mediu de timp (5 ani), la mulţi pacienţi, spre o formă clasică de HTA (sistolică/diastolică)

- HTA "mascată"- este opusul formei anterioare de HTA - valorile normale se constată la consultaţii (<140/90 mmHg). iar cele crescute în restul timpului. Singura explicaţie invocată deocamdată implică stilul de viaţă inadecvat (consum excesiv de alcool, cafea, fumat etc.)[1, 2].

Beneficiile tratării HTA sunt unanim recunoscute; astfel, şe ştie că controlul TA reduce riscul de AVC cu 35-40%, a evenimentelor coronariene majore cu 20-25% şi a insuficienţei cardiace cu până la 50%[3]. După anii '90 se constată o ameliorare substanţială a depistării şi controlului HTA ceea ce explică în parte şi reducerea mortalităţii prin AVC şi BC. Cu toate acestea, controlul HTA rămâne deocamdată deficitar câtă vreme, chiar în ţări cu sisteme de asistenţă medicală foarte performante, procentul de control al HTA nu depăşeşte în medie 1/3 din cazuri. Motivaţia acestei situaţii se distribuie în egală măsură între atitudinea pacientului, a medicului curant şi a sistemului de asistenţă medicală.

Etiologie

Pornind de la formula TA sistemică = debitul cardiac X Rezistenţa vasculară periferică, se remarcă că pot exista numeroşi factori care să contribuie la creşterea valorilor tensionale:



Hipertensiunea arterială esenţială

În peste 95% din cazuri, când nu există o cauză identificabilă, termenul utilizat este de **HTA esenţială sau primară.** Etiopatogeneza **HTA** esenţiale se bazează mai mult pe ipoteze decât pe certitudini.

Sunt incriminate mai multe mecanisme:

Predispoziţia genetică:

- anomalie monogenică a canalelor de sodiu din rinichi, urmată de retenţie de apă şi sare (Sindromul LIDDLE)
- polimorfism genetic de ex. gena angiotensinogenului



Sistemul nervos simpatic (SNS): rolul său se reflectă în creşterea frecvenţei cardiace, a debitului cardiac, a nivelului plasmatic şi urinar de catecolamine şi a activităţii simpatice periferice. Catecolaminele cresc presiunea arterială sau alterează răspunsul renal la variaţiile volemiei. Influenţa SNS a fost demonstrată în cazurile de HTA la pacienţi tineri, obezi, cu DZ tip II, boală renală cronică, insuficienţă cardiacă, sindrom de apnee în somn.

Sistemul Renină - Angiotensină - Aldosteron (RAA):

- are rol important în patogeneza HTA esenţială şi unele forme de HTA secundară (hiperaldosteronism, renovasculară)
- Renina - protează sintetizată la nivelul celulelor juxtaglomerulare renale, cu acţiune asupra angiotensinogenului hepatic, determinând clivarea în Angiotensina I.
- **Angiotensina I** trece în **Angiotensina II** sub influenţa enzimei de conversie
- **Angiotensina II** acţionează asupra receptorilor **ATI** şi determină creşterea TA prin:
- vasoconstricţia vaselor de rezistenţă
- stimularea resorbţiei tubulare de Na^+
- acţiune asupra sistemului nervos central

Nivelul reninei în sânge este variabil - aproximativ 30% din hipertensivi au activitate reninică scăzută 60% normală şi 10% crescută (primii răspund mai bine la terapia diuretică, iar ceilalţi la IECA)[4].

Rinichiul, sodiul şi calciul:

La hipertensivi:

- curba presiunii arteriale-natriureză este deplasată la dreapta, astfel încât aceeaşi cantitate de sare este eliminată la valori mai mari ale presiunii arteriale şi într-un timp mai îndelungat
- retenţia renală de sodiu determină creştere volemică ce va conduce la distensia relativă a patului vascular şi nivele crescute de angiotensină şi catecolamine, ce vor creşte rezistenţa vasculară periferică;
- schimbul ionilor Na^+ şi Ca^{++} este inhibat, rezultând creşterea Ca^{++} intracelular responsabil de creşterea tonusului celulelor musculare netede vasculare (explică eficienţa tratamentului cu anticalcice în HTA).

Sistemul vascular contribuie în patogeneza şi progresia HTA prin disfuncţia endotelială, rigiditatea şi remodelarea vasculară. Intervenţia sa se manifestă prin intermediul oxidului nitric, endotelinei, vasopresinei, bradikininei, prostaglandinelor, substanţe care influenţează răspunsul vasoactiv al sistemului arterial şi microcirculaţiei.

Multitudinea factorilor menţionaţi subliniază de fapt complexitatea etiopatogeniei HTA. Se asociază şi **alţi factori** cu rol mai ales în întreţinerea şi progresia HTA:

- obezitatea
- sindromul de apnee în somn
- hipercolesterolemia
- sedentarismul
- hiperinsulinismul
- fumatul
- consumul de alcool
- diabetul zaharat[5]



Hipertensiunea arterială secundară

- presupune o HTA cu o cauză identificabilă şi posibil tratabilă;
- etiopatogeneza are caracteristici individuale şi există şi indicii clinice, care conduc la explorări specifice pentru confirmarea diagnosticului.

HTA renovasculară

- ca frecvenţă reprezintă aproximativ 2% din cazurile cu HTA[6];
- cauza o reprezintă stenoza uni- sau bilaterală a arterei renale, aterosclerotică (adulţi) sau prin displazie fibromusculară (femei tinere).

Mecanismele principale care duc la creşterea TA sunt:

- vasoconstricţia determinată de renină
- creşterea volumului extracelular, evidentă mai ales în cazul stenozelor bilaterale de arteră renală.

HTA de cauză renoparenchimatoasă se întâlneşte în:

- glomerulonefrita acută şi cronică
- pielonefrită
- uropatia obstructivă
- rinichiul polichistic
- nefropatia diabetică

Generarea HTA este determinată de distrucţia unităţii funcţionale a rinichiului care va influenţa funcţia renală de excreţie cu scăderea eliminării de sare, apă şi creşterea volemiei. în plus în evoluţia HTA apare nefroangioscleroza, apoi insuficienţa renală, care contribuie la agravarea bolii.

HTA - Coarctaţia de aortă

HTA este măsurată doar la nivelul membrelor superioare, la membrele inferioare înregistrându-se o TA scăzută. Este o HTA particulară într-o boală congenitală şi de obicei diagnosticată în copilărie.

- Patogeneza este incertă - în principal este vorba de vasoconstricţie generalizată şi locală prin obstrucţie, hipoperfuzie renală şi creşterea sintezei de renină, cu activarea sistemului RAA şi SNS
- HTA persistentă postcorecţie chirurgicală a coarctaţiei implică şi un mecanism de activare anormală a baroreceptorilor şi modificarea complianţei vasculare.

HTA de cauză endocrină

Feocromocitomul

- reprezintă 0,2-0,4% din cazurile de HTA[6];
- cauza este o tumoră localizată în medulosuprarenală (celulele cromafine) ce secretă în exces **catecolamine,** care cresc presiunea arterială prin vasoconstricţie arteriolară, creştere a debitului cardiac şi prin alterarea răspunsului renal la variaţiile volemiei;
- 10% pot fi maligne; 10% localizate bilateral; localizarea poate fi şi extra- adrenală, în ganglionii simpatici din sistemul nervos vegetativ-paraganglioame 10-15%[6];
- pot fi ereditare sau să se asocieze cu carcinom medular tiroidian, neurofibromatoză, tumori pancreatice.

Hiperaldosteronismul primar - Sindromul Conn

- cauza HTA este excesul de hormoni mineralocorticoizi datorat cel mai frecvent unui adenom uni- sau bilateral al glandei suprarenale (foarte rar carcinom)



- hiperaldosteronismul are ca urmare **hipopotasemia** prin pierdere crescută renală de potasiu: K^+ <3,5 mmol/1; există şi forme uşoare care evoluează cu potasiu normal
- această cauză de HTA este de obicei subdiagnosticată şi trebuie avută în vedere la HTA rezistente la tratament sau cei cu hipopotasemie neprovocată iatrogen.

Sindromul Cushing

- HTA este determinată de producţia în exces a **cortisolului,** care stimulează producţia de mineralocorticoizi şi de renină
- substratul poate fi la nivelul glandei suprarenale (tumori) sau adenom hipofizar secretant de ACTH
- patogeneza implică retenţia hidrosalină, hiperactivitatea sistemului RAA, creşterea activităţii SNS, potenţarea răspunsului vasoconstrictor al muşchiului neted vascular.

Hipertiroidia

- imprimă un sindrom hiperkinetic prin hipersimpaticotonie secundar hipersecreţiei de *tiroxină*
- tiroxină creşte inotropismul, debitul cardiac şi tensiunea arterială sistolică şi scade rezistenţa vasculară periferică.

Hiperparatiroidismul

- determinat de adenom paratiroidian hipersecretant; rezultatul este *hipercalcemia* ce va influenţa vasoconstricţia muşchiului neted vascular, remodelare vasculară şi activarea SNS
- se asociază în timp afectarea funcţiei renale prin nefrolitiază, nefrocalcinoză.

Forme particulare de HTA:

HTA sistolică izolată apare în: - insuficienţa aortică valvulară, tireotoxicoză, fistulă arteriovenoasă, boala Paget, rigiditatea aortei crescută.

Alte cauze - sindromul de apnee în somn, sarcina, stresul acut chirurgical, excesul de corticoizi, alcool, nicotină, medicamente imunosupresive.

Manifestări clinice

Evaluarea diagnostică a hiperteniunii arteriale presupune:

1. *Stabilirea valorilor hipertensiunii arteriale.*
2. *Excluderea/identificarea cauzelor de hipertensiune arterială secundară.*
3. *Evaluarea riscului cardiovascular global.*

Procedurile diagnostice sunt:

- măsurători repetate ale tensiunii arteriale
- istoricul medical
- examenul obiectiv
- examinări de laborator - unele examinări se fac de rutină
- unele sunt recomandate prin ghiduri şi utilizate frecvent în Europa
- unele sunt indicate personalizat

Măsurarea tensiunii arteriale:

- bolnavul se lasă câteva minute să stea calm într-o cameră liniştită
- se efectuează 2 măsurători ale tensiunii arteriale cel puţin la 1-2 minute interval şi încă o măsurare adiţională, dacă între primele 2 există diferenţe
- se utilizează o manşetă standard cu lungimea de 12-13 cm, cu lărgimea de 13,5 cm, mai mare dacă braţul e gros şi mai mică pentru copii



- nivelul de aşezare al manşetei trebuie să fie în paralel cu atriul drept
- utilizarea zgomotelor Korotkoff I şi V (dispariţia) pentru a identifica presiunea sistolică şi respectiv diastolică
- la prima vizită se măsoară presiunea arterială la ambele braţe
- la vârstnici se măsoară şi la 1-5 minute după ridicarea în ortostatism sau în altă situaţie cînd se suspicionează hipotensiune arterială ortostatică[7].

Măsurarea tensiunii arteriale în ambulator:

- timp de 24 de ore, monitorizare continuă

Măsurarea tensiunii arteriale de către bolnav, cu aparat propriu, calibrat corespunzător:

- metoda este încurajată dacă există oscilaţii tensionale mari sau dacă există creşteri nocturne la bolnavul tratat
- metoda este descurajată dacă bolnavul are disconfort prin tulburare anxioasă sau dacă îşi modifică singur tratamentul în funcţie de valorile obţinute[8].

Istoric

1. Durata şi valorile obţinute la măsurătorile precedente ale tensiunii arteriale
2. Indicatori de hipertensiune arterială secundară:

- istoric familial de boală renală (rinichi polichistic)
- istoric de boală renală, infecţii urinare, hematurie, abuz de analgezice (boală parenchimatoasă renală)
- substanţe/medicamente utilizate: contraceptive orale, liquorice, picături nazale, carbenoxolonă, cocaină, amfetamine, steroizi, antiinflamatorii nonsteroidiene, eritropoietină, ciclosporină
- episoade de transpiraţii, cefalee, anxietate, palpitaţii (feocromocitom)
- episoade de slăbiciune musculară şi de tetanie (hiperaldosteronism)
- căutarea semnelor cutanate de neurofibromatoză care pledează pentru feocromocitom: pete în cafea cu lapte, neurofibroame, pete de roşeaţă situate în axilă sau în plicile inghinale, gliom al chiasmei optice, noduli Lisch ai irisului

3. Factori de risc:

- istoric familial şi personal de hipertensiune arterială şi boală cardiovasculară
- istoric familial şi personal de dislipidemii
- istoric familial şi personal de diabet zaharat
- fumat
- obicei alimentar
- obezitate
- sindromul apneei în somn
- tulburări de personalitate

4. Simptome care pledează pentru afectarea de organ

a) creier şi ochi:

- cefalee, vertij, tulburări de vedere, episoade de ischemie cerebrală tranzitorie, deficit motor sau senzorial

b) cord:

- palpitaţii, dureri de piept, dispnee de efort, edeme gambiere

c) rinichi:

- sete, poliurie, nicturie, hematurie



d) artere periferice:
- extremităţi reci, claudicaţie intermitentă
5. Tratamente antihipertensive utilizate în antecedente:
- medicamente, eficienţă, efecte adverse
6. Factori familiali, personali şi de mediu[7, 9].

Examenul fizic pentru detectarea hipertensiunii arteriale secundare, afectarea de organ, obezitatea viscerală:

Semne sugestive pentru detectarea hipertensiunii arteriale secundare:
- semne care pledează pentru sindromul Cushing
- stigmate cutanate de neurofibromatoză - pledează pentru feocromocitom
- palparea unor rinichi mari - pledează pentru rinichi polichistic
- auscultaţia cu sufluri abdominale - pledează pentru hipertensiunea reno-vasculară
- pulsuri femurale diminuate sau întârziate şi reducerea presiunii arteriale femurale-pledează pentru coarctaţie de aortă, boli ale aortei[9].

Semne sugestive pentru afectarea de organ:
- sufluri pe arterele carotide, evidenţierea unor defecte motorii sau senzoriale
- examinarea modificărilor la nivelul retinei prin examinarea fundului de ochi cu oftalmoscopul
- inima - localizarea impulsului apical, prezenţa ritmurilor anormale, galopului, ralurilor pulmonare, edemelor gambiere
- artere periferice - absenţa, reducerea, asimetria pulsurilor periferice, extremităţi reci, leziuni ischemice cutanate
- artere carotide-sufluri sistolice

Semne sugestive pentru prezenţa obezităţii viscerale:
- greutate corporală
- circumferinţa abdominală la bărbaţi peste 102 cm, la femei peste 88 cm
- indexul de masă corporală - încadrare în supraponderal, dacă este egal sau peste 25 kg/m^2 şi obezitate, dacă indexul este de egal sau peste 30 kg/m^2[8].

Explorări de laborator De rutină:
- glicemie a jeun
- colesterol total
- LDL colesterol, HDL colesterol
- trigliceride serice (TG)
- potasemie recoltată fără garou
- acid uric seric, hiperuricemia se corelează cu reducerea fluxului sanguin renal şi cu prezenţa nefroangiosclerozei
- creatinină serică, indicator al disfuncţiei renale
- estimarea clearance-ului creatininic (formula Cockroft-Gault) şi/sau a filtrării glomerulare (formula MDRD), care permit identificarea afectării renale uşoare, subcli- nice, chiar şi în prezenţa unor valori normale ale creatininei serice
- analiza urinei, microalbuminurie cu stick şi examen microscopic
- microalbuminuria reflectă alterarea barierei glomerulare, dar reprezintă şi un factor de risc separat[8, 9].



Examinări recomandate:

Electrocardiograma:

- prezenţa hipertrofiei ventriculare stângi cu sau fără pattern de tip strain
- indicele Sokolov-Lyon SV1 + SV5 - V6 >35 mm
- indicele Cornel R AVL + SV3 >35 mm
- ischemie, aritmii *Ecocardiografia:*
- evaluează prezenţa şi severitatea hipertrofiei ventriculare stîngi, tipul acesteia, concentric sau excentric
- evaluează şi cuantifică masa ventriculară stângă crescută
- evaluează fracţia de ejecţie ventriculară stângă
- semnalează prezenţa sau absenţa tulburărilor de cinetică regională
- evaluează dimensiunea şi volumul atriului stâng
- semnalează prezenţa disfuncţiei diastolice
- evaluează aspectele degenerative care sunt accelerate în prezenţa hiperten-siu- nii arteriale.

Ecocardiografia Doppler carotidiană:

- indicele de raport grosime intimă-medie >0,9 este patologic
- evidenţierea leziunilor de tip aterosclerotic la nivelul arterelor carotide. *Examinare eco-Doppler arterial periferic* dacă indicele gleznă - braţ este <0,9 *Radiografia toracică* dacă se suspectează insuficienţa cardiacă sau disecţia de

aortă

Evaluarea proteinuriei cantitative/24 de ore Măsurarea indicelui braţ-gleznă Examinarea fundului de ochi

Efectuarea testului de toleranţă la glucoză, dacă glicemia a jeun depăşeşte 110 mg% Monitorizarea tensiunii arteriale continuu timp de 24 de ore

- *măsurarea velocităţii undei de puls* Evaluare extensivă efectuată de către specialist:
- evaluare cerebrală, cardiacă, renală, vasculară
- căutarea hipertensiunii arteriale secundare:
- renală
- aldosteron
- cortizol
- catecolamine serice şi/sau urinare
- valorile reninei serice şi ale aldosteronului, dacă se suspectează hiperaldoste- ronismul primar
- valorile reninei serice înainte şi după o oră de la ingestia a 25 mg Captopril, dacă se suspectează hipertensiunea arterială reno-vasculară
- arteriografii
- ultrasonografie renală, adrenală
- tomografia computerizată şi imagistica prin rezonanţă magnetică sunt metode care permit evidenţierea infarctelor cerebrale, a lacunarismului cerebral, a microhemoragiilor, leziunilor substanţei albe, înlocuirea lui cu amiloid[8, 9, 10].



Toate aceste investigaţii permit evaluarea prognosticului pacientului şi stratificarea riscului în funcţie de factorii de risc asociaţi şi de eventuala implicare a organelor ţintă.

Decizia de luare în evidenţă a pacientului hipertensiv se bazează pe valorile tensiunii arteriale şi pe nivelul riscului cardiovascular global[9].

Diagnostic - stadializare

Diagnosticul HTA

Presupune:

- în primul rând determinarea valorilor TA (tabelul 8.1), urmată de stadializare (tabelul 8.2)
- identificarea unei cauze secundare posibile a HTA
- evaluarea riscului cardiovascular total, a factorilor de risc asociaţi
- aprecierea afectării organelor ţintă: cord, vase sanguine, rinichi, ochi (vezi capitolele anterioare)

Tabelul 8.1. Valorile şi momentul înregistrării TA peste care o considerăm HTA

	TA Sistolică (mmHg)	**TA Diastolică (mmHg)**
Valori măsurate în cabinetul medical	>140	>90
Valori măsurate prin monitorizare hoher		
• Valori medii/24 ore	>120-130	>80
• Valori medii diurne	>135	>85
• Valori medii nocturne	>120	>70
Valori măsurate de către pacient la domiciliu	>135	>85

Tabelul 8.2. Clasificarea HTA după valorile TA

Categorie	**TA sistolică**	**TA diastolică**
Optimă	**<120**	**<80**
Normală	**120-129**	**80-84**
Normal înaltă	**130-139**	**85-89**
HTA gr. I (uşoară)	**140-159**	**90-99**
HTA gr. II (moderată)	**160-179**	**100-109**
HTA gr. III (severă)	**>180**	**>110**
HTA sistolică izolată	**>140**	**<90**

Ghid ESC[9]

Alt tip de clasificare: - HTA sistolică izolată - HTA labilă (borderline)
- HTA diastolică izolată - HTA continuă (stabilă)
- HTA sistolico-diastolică

Diagnosticul va avea în vedere datele din *anamneză, examen obiectiv* şi *explorările de laborator* amintite la capitolele anterioare.

Ca *diagnostic diferenţial* trebuie excluse: stările de anxietate, sleep apnea, toxicitatea unor substanţe, care de altfel pot fi factori agravanţi la un hipertensiv.



Riscul cardiovascular global cuprinde factorii de risc cumulaţi la un pacient şi estimează riscul de eveniment coronarian acut sau accident vascular cerebral la un hipertensiv pe o durată de 5 sau 10 ani.

Riscul adiţional reprezintă de fapt riscul adăugat riscului mediu prin prezenţa factorilor de risc, afectării subclinice de organ, asocierii diabetului zaharat, a bolii cardiovasculare sau afectării renale (tabelul 8.3)[5].

Tabelul 8.3. Notarea acestui risc la un pacient hipertensiv completează încadrarea lui astfel:

	TA Normală TAS 120-129 TAI) 80-84	**Normal înaltă TAS 130-139 TAD 85-89**	**HTA grad 1 TAS 140-159 TAI) 90-99**	**HTA grad 2 TAS 160-179 TAI) 100-109**	**HTA grad 3 TAS >180 TAD >110**
Fără FR	Risc obişnuit	Risc obişnuit	Risc adiţional scăzut	Risc adiţional moderat	Risc adiţional înalt
1-2 FR	Risc adiţional scăzut	Risc adiţional scăzut	Risc adiţional moderat	Risc adiţional moderat	Risc adiţional foarte înalt
>3 FR, SM. AOT sau DZ	Risc adiţional moderat	Risc adiţional înalt	Risc adiţional înalt	Risc adiţional înalt	Risc adiţional foarte înalt
Boala CV sau renală	Risc adiţional foarte înalt	Risc adiţional foarte înalt	Risc adiţional foarte înalt	Risc adiţional foarte înalt	Risc adiţional foarte înalt

Termenii de risc adiţional scăzut, mediu, înalt sau foarte înalt se referă la riscul de evenimente cardiovasculare fatale sau nonfatale la 10 ani sub 15%, 15/20%, 20/30% şi peste 30% (sau deces de cauză cardiovasculară sub 4%, 4-5%, 5-8% sau peste 8%)[9].

Atitudinea faţă de un pacient hipertensiv, stabilirea schemei terapeutice şi urmărirea eficienţei acesteia trebuie să aibă în vedere următoarele:

A. *Factorii de risc cardiovasculari:*
- valoarea TA sistolică şi diastolică
- presiunea pulsului
- vârsta >55 de ani bărbaţi şi >65 de ani femei
- fumatul
- dislipidemia: colesterol total >190 g/dl, sau LDL col >115 mg/dl sau HDL col <40 mg/dl (bărbaţi) <46 mg (femei), TG >150 mg/dl
- glicemia a jeun >102-125 mg/dl
- test toleranţă la glucoză anormal
- obezitate abdominală (circumferinţa taliei >102 cm la bărbaţi >88 cm femei)
- istoric familial de boală cardiovasculară prematură (<55 de ani bărbaţi, <65 de ani femei)

B. *Aprecierea afectării subclinice de organ* prin evidenţierea următorilor parametri:
- hipertrofia ventriculară stângă: ECG, ecocardiografie
- grosimea peretelui carotidian >0,9 mm sau plăci aterosclerotice
- velocitatea undei de puls carotido-femural >12 m/sec
- indice braţ - gleznă <0,9
- creşterea creatininei serice >1,3-1,5 mg/dl la bărbaţi şi 1,2-1,4 mg/dl la femei
- scăderea clearance-ului creatininei <60 ml/dl
- microalbuminurie - până la 300 mg/24 ore



C. *Confirmarea diabetului zaharat* prin următoarele:
*glicemie a jeun >126 mg/dl determinări repetate
*glicemie la încărcarea cu glucoză >198 mg/dl
D. *Afectarea clinică a organelor ţintă,* ceea ce înseamnă boală:
- cardiovasculară: accident vascular cerebral, ischemic, hemoragie sau tranzitor
- cardiacă: infarct miocardic, angină pectorală, terapie de revascularizare coronariană, insuficienţă cardiacă
- renală: nefropatie: - creatinină serică crescută >1,4 mg/dl la femei şi >1,5 mg/dl la bărbaţi
- proteinurie >300 mg/24 ore
- boală arterială periferică
- oftalmică: retinopatie: hemoragii, exsudate, edem papilar.

Complicaţii

Complicaţiile hipertensiunii arteriale pot fi acceptate mai degrabă ca efecte adverse ale hipertensiunii asupra principalelor teritorii vasculare: cardiace, cerebrale, renale şi a circulaţiei arteriale periferice. Două mecanisme principale sunt implicate, cu pondere diferită, ambele sub efectul valorilor crescute ale tensiunii arteriale.

• afectarea structurii şi funcţiei inimii şi arterelor;
• accelerarea procesului de ateroscleroză în directă legătură cu metabolismul colesterolului.

De exemplu, accidentul vascular cerebral este direct legat de efectul presiunii arteriale ridicate, în timp ce boala cardiacă ischemică se corelează direct cu ateroscleroza[11].

Boala cardiacă ischemică

Este cunoscut faptul că există trei factori de risc majori pentru aparţia bolii cardiace ischemice: HTA, valorile crescute ale colesterolului şi fumatul. O analiză a trei studii mari prospective a arătat că la pacienţii cu infarct miocardic fatal şi non-fatal cel puţin unul dintre aceşti trei principali factori de risc a fost prezent în peste 90% din cazuri[11].

O metaanaliză a 61 de studii[12] a arătat o legătură liniară atât între tensiunea arterială sistolică, cât şi diastolică şi riscul de evenimente coronariene. Astfel, pentru fiecare creştere cu 20 mmHg a TA sistolice s-a înregistrat o dublare a riscului în intervalul 115-180 mmHg, iar în ceea ce priveşte TA diastolică riscul se dublează pentru fiecare creştere cu 10 mmHg în intervalul 75-100 mmHg.

Un aspect particular îl reprezintă legătura dintre risc şi TA la pacienţi care au suferit un infarct miocardic, graficul având forma de „J”, adică arătând o creştere paradoxală a riscului la cei cu TA mult scăzută, de exemplu sub 110/70 mmHg. O analiză recentă a trialului INVEST[13] care a comparat două medicaţii antihipertensive la pacienţi postinfarct miocardic a confirmat un risc crescut al mortalităţii de orice cauză sau prin infarct miocardic la pacienţi cu TA diastolică sub 75 mmHg. Antecedentele de HTA în sine nu determină neapărat creşterea mortalităţii post infarct miocardic, dar pot prezice reinfarctizarea. Prin urmare, recomandarea pentru tratamentul HTA la pacienţi cu boală coronariană este de a menţine TA în jurul valorilor de 140/90 mmHg[11].



Insuficienţa cardiacă

Insuficienţa cardiacă (IC) este în prezent principala cauză de spitalizare pentru populaţia de peste 65 de ani în SUA, HTA contribuind major la aceasta. Astfel:

• riscul de IC este de două ori mai mare la bărbaţii hipertensivi faţă de normotensivi şi de trei ori mai mare la femei;

• 90% dintre cazurile noi de IC în studiul Framingham Heart Study au avut antecedente de HTA;

• riscul este mult mai mare legat de TA sistolică decât de cea diastolică;

• tratamentul HTA la populaţia vârstnică reduce incidenţa IC cu aproximativ 50%.

în ultimii zece ani aproape jumătate dintre pacienţii care prezintă semne şi simptome de IC par să aibă funcţie VS normală, bazat pe fracţia de ejecţie peste 50% la ecocardiografie. Aceşti pacienţi sunt încadraţi între cei cu disfuncţie distolică sau IC diastolică. IC distolică este responsabilă de 74% dintre cazurile de IC la pacienţii hipertensivi[11].

Tulburările de ritm

HTA reprezintă un factor de risc pentru aritmii atriale, ventriculare şi moarte subită. Mecanismele incriminate în aritmogeneză, insuficient elucidate cuprind: hipertrofia ventriculară (un alt efect secundar de remodelare a VS sub acţiunea HTA), ischemia subendocardică, fibroza intramiocardică, hipertrofia miocitară, activarea sistemului nervos simpatic şi a sistemului renină-angiotensină-aldosteron[5].

Dintre aritmiile supraventriculare, fibrilaţia atrială este cel mai frecvent întâlnită la hipertensivi şi se asociază cu un risc crescut de accident vascular cerebral şi IC.

Dintre aritmiile ventriculare, extrasistolele ventriculare şi tahicardiile ventriculare complexe sunt mai frecvente la hipertensivi, în special la cei cu hipertrofie ventriculară stângă, independent de prezenţa afectării coronariene sau a disfuncţiei VS[5].

Boala cerebrovasculară

Accidentul vascular cerebral (AVC) este a treia cea mai comună cauză de moarte la nivel global, după boala coronariană şi cancer. Aproximativ 80% sunt de cauză ischemică, 15% hemoragică şi 5% prin hemoragie subarahnoidiană. Ca şi în cazul bolii coronariene, este o puternică relaţie liniară între TA sistolică şi diastolică şi AVC, mai exprimată însă pentru TA sistolică.

Aproximativ 60% dintre pacienţii cu AVC prezintă antecedente de HTA, iar dintre hipertensivi aproximativ 78% nu au avut valori controlate ale TA[11].

Dacă în boala coronariană implicarea relaţiei HTA-colesterol-ateroscleroză este importantă, în determinismul AVC este mult diminuată. Astfel, o analiză a 45 de studii care au însumat 450.000 de pacienţi a arătat o diferenţă de 5 ori a riscului de AVC pentru un interval al TA diastolice între 75-102 mmHg, dar nici o relaţie cu colesterolul pe un interval între 4,7-6,5 mmol/1[14].

Dintre factorii de risc pentru AVC, HTA şi mai ales TA sistolică, este cel mai important, alături de creatinina serică, diabet zaharat, hipertrofie ventriculară stângă pe ECG, vârsta, fibrilaţia atrială şi antecedentele de boală cardiacă.

Subtipurile de AVC au relaţii diferite cu HTA:

* În infarctele lacunare, produse prin leziuni la nivelul micilor artere ce penetrează profund în scoarţa cerebrală mecanismul fiziopatologic este de lipohialinoză, pro-



ces distinct faţă de afectarea aterosclerotică şi de remodelarea arterială din alte teritorii vasculare. Intre pacienţii cu această afectare 70% sunt hipertensivi.

*Infarctele cerebrale date de arterele mari intra- sau extracraniene sunt în directă legătură cu procesul aterosclerotic, iar 50% dintre pacienţi sunt hipertensivi.

*AVC cardioembolic are ca factor de risc independent ateroscleroza aortică şi carotidiană.

*AVC hemoragic are o strânsă legătură cu HTA şi mai ales cu întreruperea medicației antihipertensive[11].

În boala cerebrovasculară sunt câteva particularităţi legate de tratament. După AVC, în mod tipic TA creşte, mecanism ce menţine perfuzia în zona periinfarct. Prin urmare, este de evitat reducerea excesivă a TA imediat după un AVC.

Luat per ansamblu tratamentul HTA reduce rata de AVC cu 35-44% la pacienţi tineri cu HTA sistolică şi diastolică, cât şi la pacienţi vârstnici cu HTA sistolică izolată. Deşi este mult mai importantă reducerea TA indiferent de clasa de antihipertensive utilizată, totuşi se pare că beta-blocantele sunt mai puţin eficiente în timp ce blocantele receptorilor de angiotensină sunt mult mai eficiente[11].

Boala renală cronică

Boala renală cronică (BRC) are două efecte principale asupra arterelor:

*creşterea prevalenţei aterosclerozei

*remodelarea arterială cu creşterea rigidităţii parietale.

Studii de urmărire pe termen lung au arătat că pacienţii hipertensivi cu valori TA necontrolate au un risc crescut de deteriorare a funcţiei renale şi de progresie spre boală renală terminală comparativ cu cei cu TA optimă (<120/80 mmHg). La populaţia afroamericană riscul de dezvoltare a bolii renale terminale a fost de două ori mai mare faţă de populaţia albă pentru orice nivel al TA[11].

Pacienţii hipertensivi cu afectare uşoară a funcţiei renale (apreciată ca rata filtrării glomerulare <60 ml/min) au o prevalenţă crescută a leziunii organelor ţintă, hipertrofie VS, creşterea grosimii intimă-medie carotidiană şi microalbuminurie. Importanţa clinică este că BRC este o importantă consecinţă a HTA şi se asociază cu un risc cardiovascular crescut. La pacienţii cu hemodializă riscul de evenimente cardiovasculare este de 10-30 ori mai mare faţă de populaţia generală, iar 45% din mortalitatea generală la hemodializaţi fiind de cauză cardiovasculară, ceea ce îi încadrează în grupa cu riscul cardiovascular cel mai înalt.

JNC 7[15] şi alte ghiduri au propus ca la pacienţii hipertensivi care asociază boală renală şi diabet zaharat ţinta tratamentului antihipertensiv să fie mai joasă, adică 130/80 mmHg. Studii care au urmărit relaţia dintre reducerea TA la valori cât mai joase şi riscul cardiovascular au arătat că la pacienţi cu BRC, de la anumite valori nu se mai înregistrează un beneficiu suplimentar în reducerea riscului cardiovascular odată cu reducerea excesivă a valorilor TA (de exemplu sub 80 mmHg pentru TA distolică), în timp ce la pacienţii diabetici cu cât se reduce mai mult TA, cu atât mai mult scade riscul cardiovascular. Aceste date au stat la baza adoptării unor ţinte tensionale mai joase la diabetici[11].

Boala vasculară periferică

HTA este un factor de risc major pentru boala vasculară periferică (BVP), făcând din aceasta un marker al riscului crescut de evenimente cardiovasculare. BVP se defi-



neşte prin indexul presional gleznă-braţ <0,9. Se asociază puternic cu factorii de risc ai bolii aterosclerotice: TA, fumat, colesterol, diabet şi vârsta. Indexul gleznă-braţ prezice AVC mai acurat decât boala cardiacă ischemică[11].

Diagnosticarea BVP impune o evaluare promptă a afectării aterosclerotice în alte teritorii vasculare. Este cunoscut că 60% dintre pacienţii cu BVP au asociat boala coronariană, boala cerebrovasculară sau ambele, în timp ce 40% dintre pacienţii cu boală coronariană sau cerebrovasculară au şi BVP[16].

Tratament

Măsuri terapeutice nonfarmacologice

Modificarea stilului de viaţă este prima etapă în tratamentul HTA, fiind indicată tuturor pacienţilor hipertensivi şi constă în măsuri specifice, care nu numai că pot reduce valorile TA, dar scad şi riscul de infarct miocardic şi de AVC[17].

Modificarea stilului de viaţă se referă la prevenirea instalării HTA la cei cu valori la limita superioară a normalului şi la reducerea valorilor TA la pacienţii hipertensivi prin controlul factorilor de risc cardiovasculari.

Principalele măsuri de tratament nonfarmacologic se referă la reducerea greutăţii, program de alimentaţie hipolipemiantă, scăderea aportului de Na^+, activitate fizică regulată, consum moderat de alcool şi abandonarea fumatului. Studii observaţionale au demonstrat importanţa modificării simultane a factorilor de risc care aduce beneficii suplimentare, cu menţiunea că, de multe ori, acest obiectiv este mai greu de realizat chiar decât menţinerea îndelungată a aderenţei la tratamentul antihipertensiv.

Abandonarea fumatului - fumatul este un factor de risc cardiovascular major cunoscut prin efectul dovedit de creştere a valorilor tensionale secundar eliberării de catecolamine. Efectul nicotinei pe lângă cel vasopresor şi de descărcare simpatică, care duce la creşterea rigidităţii arteriale, include creşterea rezistenţei la insulină, obezitatea viscerală şi progresia nefropatiei. Terapia de substituţie cu nicotină este eficientă şi are efect vasopresor minim. Monitorizarea automată ambulatorie a TA a demonstrat reducerea valorilor TA la scurt timp după abandonarea fumatului. Beneficul este şi mai important pentru reducerea riscului de AVC şi de IMA.

Reducerea greutăţii - cu obţinerea unui index de masă corporală între 18,5 + 24,9 kg/m^2 determină scăderea valorilor TA. Scăderea ponderală în medie de 5,1 kg determină o reducere a valorilor tensionale de 4,4/3,6 mmHg atât la normo-, cât şi la hipertensivi. Dieta DASH - recunoscută în tratamentul nonfarmacologic - se referă la consumul de fructe şi legume (300 g/zi), reducerea aportului de grăsimi saturate şi colesterol. Există trialuri care susţin rolul de reducere a TA prin aport de acizi graşi polinesaturaţi Omega 3 în cantitate de peste 3 g/zi[18].

Reducerea aportului de sodiu la sub 100 mmol/zi determină scăderea valorilor TA cu 2-8 mmHg. Cantitatea de sare admisă zilnic la pacienţii cu HTA este de 3,8 g/zi, obiectiv greu de realizat, cantitatea de sub 5 g fiind obligatoriu de respectat[19].

Activitatea fizică regulată aerobică cel puţin 30 de minute pe zi reduce valoarea TA cu 4-9 mmHg. Este indicat efortul fizic de intensitate moderată de tip alergare, mers rapid, înot. Se va evita efortul fizic izometric şi cel excesiv la pacienţii cu valori TA necontrolate.

Consumul de alcool în exces se corelează cu valori TA crescute şi de asemenea cu reducerea eficienţei medicaţiei antihipertensive. Se recomandă o limitare a consu-



mului de alcool la 20-30 g etanol/zi la bărbaţi şi de 10-20 g la femei. Reducerea consumului de alcool scade valorile TA în medie cu 2-4 mmHg.

Măsuri terapeutice farmacologice

Obiectivul tratamentului antihipertensiv este în principal scăderea valorilor TA şi prin aceasta, prevenirea suferinţei organelor ţintă şi a apariţiei complicaţiilor cardiovasculare. Tratamentul antihipertensiv se iniţiază în funcţie de valorile TA şi de riscul cardiovascular global al pacientului. Obţinerea reducerii valorilor TA sub 140/90 mmHg şi respectiv 130/80 mmHg la pacienţii cu risc cardiovascular reprezintă ţinta tratamentului cu beneficii dovedite pe morbi-mortalitate cardiovasculară.

Ghidurile în vigoare de management al pacienţilor cu HTA recomandă iniţierea tratamentului medicamentos la pacienţii cu HTA gr. I cu risc adiţional înalt şi la cei cu HTA gr. II şi III[20, 21].

HTA este factorul de risc cardiovascular cel mai frecvent care se poate modifica prin tratament şi reprezintă cauza principală pentru care pacientul se adresează medicului; cu toate acestea, prevalenţa bolnavilor hipertensivi este în creştere şi tratamentul este inadecvat datorită inerţiei medicului în adaptarea tratamentului la valorile TA, dar şi datorită costurilor ridicate ale medicamentelor.

Pentru majoritatea pacienţilor hipertensivi, în special pentru cei peste 65 ani, beneficiul tratamentului este superior faţă de pacienţii tineri datorită faptului că adulţii au un risc cardiovascular suplimentar. În prezenţa unui risc global de peste 10% la 10 ani (scorul Framingham) unii autori recomandă iniţierea tratamentului medicamentos. Această abordare efectuată pe baza riscului cardiovascular estimat este mai precisă şi mai sigură decât indicaţia de tratament făcută doar pe baza valorilor TA.

Există un algoritm pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, strâns legat de ghidurile naţionale, care recomandă următoarele reguli:

1. pentru toate vârstele, la valori ale TA >160/100 mmHg, se indică asocierea de 2 clase de medicamente dintre care obligatoriu este şi un diuretic în doză mică;
2. la pacienţii cu vârsta între 60-80 de ani cu valori TA 140-160 mmHg/90-100 mmHg fără alţi factori de risc se va indica diuretic în doză mică, de asemenea şi la cei cu TAS peste 160 mmHg şi TAD sub 90 mmHg; la cei cu factori de risc asociaţi se va adăuga tratamentul factorilor de risc;
3. la valori ale TA la limită, 139-130/80 mmHg, asociate cu diabet zaharat sau cu afectare de organ ţintă se va iniţia tratamentul bolilor asociate cu sau fără diuretic;
4. la valori ale TA 129-120/<80 mmHg cei cu valori TA la limită fără boli asociate se va indica monitorizarea valorilor TA la domiciliu;
5. pentru toate grupurile de pacienţi se va suplimenta tratamentul cu alte clase de medicamente pentru a obţine o valoare TA controlată.

Tratamentul medicamentos

Dacă în ciuda măsurilor de schimbare a stilului de viaţă valorile TA nu sunt controlate sub 140/90 mmHg şi respectiv la diabetici şi cei cu insuficienţă renală sub 130/80 mmHg sau valorile TA sunt foarte mari în momentul diagnosticului TA >160/ 100 mmHg, se iniţiază imediat tratamentul medicamentos.

Se va alege clasa de medicamente cea mai potrivită în funcţie de profilul pacientului, cu o reducere iniţială a valorilor TA cu 5-10 mmHg. Reducerea prea brutală a



valorilor TA poate determina efecte secundare de tipul ameţeli, slăbiciune, oboseală. Hipopotasemia şi tulburările electrolitice pot fi răspunzătoare de asemenea, de astfel de simptome.

Doza cu care se va iniţia tratamentul este recomandată, pentru siguranţă, să nu fie suficientă, reactivitatea fiecăruia fiind diferită; la majoritatea pacienţilor răspunsul este moderat; există şi extreme cu răspuns exagerat la cei foarte sensibili şi respectiv rezistenţa la tratament la polul opus.

Alegerea clasei de medicamente

Chiar dacă trialurile arată că există diferenţe în principal bazate pe rasă şi vârstă, majoritatea claselor de medicamente au eficienţă similară la doze moderate, de reducerea cu aproximativ 10% a valorilor TA. Există totuşi excepţii susţinute de rezultatele trialului LIFE care compară blocanţii receptorilor de angiotensină II (losartan) cu beta-blocante (atenolol) şi unde s-a dovedit superioritatea sartanilor[22]. De asemenea, trialul ASCOT demonstrează superioritatea blocanţilor canalelor de calciu de tipul - amlodipinei - faţă de atenolol pe reducerea valorilor TA la administrare unică[23].

Alegerea clasei de medicamente va depinde de efectele favorabile pe patologia asociată concomitent cu HTA şi pentru a evita efectele adverse nedorite: astfel la un pacient cu cardiopatie ischemică se va alege beta-blocantul sau blocanţii canalelor de calciu ca şi tratament iniţial, de asemenea la cei cu tahiaritmii supraventriculare; la cei cu insuficienţă renală se va alege tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie (IEC), sau cu sartani (blocanţi ai receptorilor de angiotensină-ARB) pentru efectul lor renoprotectiv.

Trialul ALLHAT a demonstrat rezultate similare în ceea ce priveşte tratamentul cu diuretic de tipul clortalidonei şi un IEC sau un blocant al canalelor de calciu (BCC). Acest beneficiu a contribuit la raţiunea de a introduce diureticul în doză mică ca şi indicaţie terapeutică de primă alegere[24].

Astfel, o doză redusă de diuretic tiazidic poate fi tratamentul iniţial, însă această opţiune este suficientă doar la 30% din pacienţi. A doua alegere logică ar fi clasa IEC şi ARB dacă pacientul este tânăr şi de rasă albă, respectiv asocierea diuretic sau beta- blocant de Ca^{++} la vârstnici şi rasă neagră.

Datorită faptului că medicaţia diuretică în doză redusă potenţează efectul celorlalte clase de medicamente, combinaţia între diuretic şi altă clasă de medicamente a devenit foarte răspândită şi folosită pe scară largă. În trialul ACCOMPLISH combinaţia dintre IEC şi BCC a demonstrat o reducere cu 20% a ratei relative de mortalitate şi morbiditate cardiovasculară faţă de combinaţia IEC şi diuretic, chiar dacă valorile TA erau reduse în măsură egală de ambele combinaţii[25]. Acest rezultat se menţine şi în cazul combinaţiei IEC sau ARB cu blocant al canalelor de calciu şi diuretic. Este deja disponibilă şi combinaţia celor trei clase: diuretic, blocant al receptorilor de angiotensină şi blocant al canalelor de calciu.

Diureticele - există patru tipuri de diuretice în funcţie de locul de acţiune la nivelul tubului renal: 1) inhibitori ai anhidrazei carbonice, 2) diuretice de ansă, 3) diuretice tiazidice şi 4) diuretice economizatoare de potasiu. Diureticul tiazidic (hidroclorotiazida 6,25-50 mg) este alegerea cea mai folosită în combinaţie cu blocant de aldosteron (spironolactonă 25-100 mg). Diureticele de ansă de tipul furosemid se vor administra pacienţilor cu IR sau HTA rezistentă.



Inhibitori adrenergici - blochează sistemul nervos adrenergic la diferite niveluri: nervos central, periferic, pe receptorii alfa-beta adrenergici. Medicamentele care acţionează la nivel neuronal de tipul rezorcină, guanetidină blochează eliberarea de norepinefrină din neuronii periferici adrenergici şi au efect antihipertensiv semnificativ.

Inhibitori centrali adrenergici - de tipul clonidina, metildopa, au eficienţă crescută, ultimul fiind unul din puţinele droguri aprobate în HTA de sarcină.

Blocanţii receptorilor adrenergici - de tip alfa1 - sunt reprezentaţi de prazosin, doxazosin, terazosin. Efectul hemodinamic favorabil constă în reducerea rezistenţei periferice cu menţinerea debitului cardiac şi fără efecte adverse pe metabolismul lipidic şi pe sensibilitatea la insulină, fiind indicaţie de primă intenţie la cei cu adenom de prostată.

Blocanţii receptorilor beta-adrenergici - sunt diferiţi în funcţie de cardioselectivitate, activitate simpaticomimetică intrinsecă şi solubilitatea lipidică. Beta - blocantele se clasifică în: nonselective - nadolol, propranolol, timolol, sotalol (cu activitate simpaticomimetică intrinsecă), pindolol; selective - atenolol, esmolol, metoprolol, bisoprolol şi cu efect alfa-blocant: labetalol, carvedilol.

Beta-blocantele sunt recomandate în special celor cu boală coronariană coexistentă, după infarct miocardic şi celor cu insuficienţă cardiacă şi/sau tahiaritmii.

Nebivololul cel mai selectiv beta$_1$-blocant are efect vasodilatator şi antioxidant prin eliberarea de oxid nitric.

Dintre **vasodilatatoarele directe** - hidralazina este cea mai folosită, iar minoxidilul este utilizat în situaţiile cu HTA severă refractară, asociată cu insuficienţa renală.

Blocanţii canalelor de calciu - reprezintă o clasă de agenţi antihipertensivi foarte utilizaţi: dihidropiridinele au acţiunea vasodilatatoare periferică cea mai potentă, cu efect redus pe automatismul cardiac, pe funcţia cronotropă şi pe contractilitate.

Verapamilul şi Diltiazemul - reprezentanţi ai grupului nondihidropiridine - au de asemenea efect antihipertensiv însă mai puţin potent.

Blocanţii canalelor de calciu sunt agenţi antihipertensivi eficienţi la toate vârstele şi rasele, reduc rata de evenimente cardiovasculare şi deces şi au efect proiectiv în ceea ce priveşte riscul de accident vascular cerebral. În trialul ALLHAT efectuat pe 12.000 de pacienţi diabetici efectul proiectiv al terapiei cu Amlodipină a fost similar cu IEC sau cu diureticele[24].

Inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei blochează transformarea angio- tensinei I inactivă în angiotensină II activă; ca şi monoterapie au un efect antihipertensiv similar cu alte clase de medicamente cu menţiunea că sunt mai puţin eficienţi la rasa neagră şi vârstnici datorită nivelului redus de renină la această categorie de pacienţi. Mecanismul de acţiune se realizează prin reducerea rezistenţei periferice secundar nivelului crescut de kinină.

Tratamentul diuretic concomitent are efect benefic de potenţare a eficacităţii. De asemenea, au efect proiectiv semnificativ pe reducerea riscului cardiovascular şi de deces, având dovezi de eficienţă la cei cu boală coronariană asociată sau insuficienţă cardiacă congestivă. IEC reprezintă tratamentul de elecţie în insuficienţa renală cronică de cauză diabetică sau nondiabetică. Chiar dacă nivelul creatininei serice creşte la 30% din pacienţi în primele două luni de tratament acesta nu se va sista datorită protecţiei



renale dovedită pe termen lung. Reprezentanţii principali ai IEC sunt: captopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril.

Blocanţii receptorilor de angiotensină II - dislocă angiotensina II de pe receptorul ATI, antagonizând efectul şi determinând scăderea rezistenţei periferice. Eficacitatea sartanilor este similară între diferiţi reprezentanţi şi potenţată de adăugarea diureticului. Sartanii au efect proiectiv cardiovascular şi renal superior altor clase de anti- hipertensive. Adăugarea unui sartan la o doză maximă de IEC nu creşte efectul anti- hipertensiv, ci doar agravează disfuncţia renală. Sartanii au ca efect terapeutic specific de reducere a progresiei afectării renale la pacienţii cu diabet zaharat tip II şi nefro- patie asociată. Reprezentanţii principali ai acestei clase sunt: candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan.

Inhibitorii direcţi de renină - aliskiren are efect hipotensor asociat cu reducerea hipertrofiei ventriculului stâng. În combinaţie cu sartanii oferă efect antihipertensiv suplimentar şi de protecţie a organelor ţintă[5].

Particularităţi de tratament la:

Vârstnici:

- la pacienţii cu vârstă de peste 65 de ani, HTA are o prevalenţă mult crescută (60-80%)
- caracteristică hemodinamică: HTA sistolică cu creşterea presiunii pulsului, valoarea diastolică fiind frecvent în limite normale
- riscul hipotensiunii ortostatice şi a interferenţelor medicamentoase este ridicat
- obiectivele de atins pentru valorile tensionale nu diferă faţă de adultul tânăr, dar acestea trebuie atinse gradual prin iniţierea terapiei cu doze mai mici, progresiv crescânde
- diureticele tiazidice şi blocanţii de calciu constituie primele opţiuni
- deşi există numeroase dovezi ale beneficiului tratării HTA la vârstnici (inclusiv la peste 80 de ani), vârstnicii beneficiază cel mai puţin de un tratament adecvat datorită reticenţei medicilor[26-28].

Diabetici:

- asocierea HTA cu diabetul zaharat creşte foarte mult riscul complicaţiilor pentru ambele afecţiuni
- aproximativ 35% dintre hipertensivi au DZ şi 75% dintre diabetici sunt hipertensivi
- tratarea adecvată a HTA în acest context morbid aduce mari beneficii de protecţie asupra consecinţelor cardiovasculare, renale şi retiniene a DZ
- clasele de antihipertensive preferate în această situaţie, care au dovedit în particular o protecţie îndeosebi renală sunt IEC, sartanii şi mai recent inhibitorii reninei (Aliskiren)
- în prezenţa insuficienţei renale se impune asocierea terapiei diuretice[27]
- deocamdată obiectivele stabilite în ghiduri se referă la valori sub 130/80 mmHg pentru pacientul diabetic deşi nu există suficiente dovezi ale beneficiului faţă de obiectivele stabilite pentru pacienţii non-diabetici[29].

Coronarieni:

- HTA este un factor de risc independent pentru apariţia bolii coronariene, fiecare 20 mmHg în plus ale TAS dublează riscul de deces prin evenimente fatale coronariene[27]



- în vederea prevenţiei primare a bolii coronariene, obiectivul de atins este de 140/90 mmHg, cu oricare din clasele medicamentoase antihipertensive (IEC, sartani, ACC sau diuretice tiazidice)[30]

- pentru pacienţii coronarieni dovediţi sau cu echivalente de boală coronariană (DZ, boală cronică renală, arteriopatie obliterantă periferică sau boală carotidiană) obiectivul tensional este de 130/80 mmHg; medicaţia de primă linie recomandată se referă la beta-blocante şi IEC sau sartani; ACC (amlodipină retard) sunt utilizate doar când pacienţii au angină şi beta-blocantele sunt contraindicate din alte considerente; dihidro- piridinele cu acţiune rapidă (nifedipină) sau non-dihidropiridinele (diltiazem, verapamil) nu sunt recomandate în acest context clinic[27]

- în particular, în cazul insuficienţei cardiace de origine ischemică, recomandările actuale apreciază necesară reducerea TA la valori sub 120/80 mmHg[31].

Renali:

- HTA este creditată cu un factor de risc pentru progresia bolilor renale

- nivelele tensionale maxime acceptate de ghiduri pentru pacienţii cu boli renale sunt diabetica sau non-diabetica apreciate la 130/80 mmHg[32]

- medicaţia de elecţie pentru pacienţii hipertensivi cu nefropatie diabetică sau non-diabetică şi cu proteinurie este reprezentată de IEC şi sartani la care se pot adăuga diuretice sau alte antihipertensive dacă obiectivul tensional nu este atins.

Sarcină:

- Ghidurile europene recomandă ca valori ţintă a TA de 140/90 mmHg pentru femeile însărcinate care au hipertensiune gestaţională, HTA preexistentă asociată cu HTA gestaţională sau HTA cu afectare subclinică de organ cu simptome. În orice alte circumstanţe, valorile ţintă ale TAS şi TAD sunt de 150 mmHg, respectiv de 95 mmHg[20]

- Ghidurile americane pledează pentru valori mai ridicate: dacă HTA precede sarcina şi nu există o afectare a organelor ţintă, tratamentul medicamentos se impune la valori de peste 160/110 mmHg; în prezenţa afectării organelor ţintă, obiectivul tensional se reduce la 140/90 mmHg; în condiţiile preeclampsiei TA se recomandă a fi menţinută între 140-155 mmHg pentru TAS şi respectiv 90-105 mmHg pentru TAD[27]

- medicaţia de elecţie în sarcină pentru controlul HTA este reprezentată de Methyldopa (250 mg x 2/zi, maximum 4 g/zi); ca alternative se recomandă beta-blocante de tipul labetalol (un alfa-beta blocant în realitate), beta-blocantele pure (fără acţiune alfa asociată) nefiind indicate datorită riscului fetal şi placentar. O altă opţiune terapeutică o reprezintă anticalcicele de tip retard. Este acceptată de asemenea utilizarea şi de diuretice la gravidele anterior hipertensive care foloseau această medicaţie[20].

Mijloace de tratament intervenţional/chirurgical

Metodele de terapie intervenţională şi/sau chirurgicală sunt utilizate aproape în exclusivitate la cazurile cu HTA secundară. Procedurile de denervare a arterelor renale, tehnici mai recente, sunt aplicabile la cazurile cu HTA esenţială, severă, refractară la tratamentul medicamentos.

Hipertensiunea reno-vasculară (displazia fibromusculară, stenoză aterosclerotică a arterei renale):

- pentru displazia fibromusculară, procedeul preferat şi eficient terapeutic (vindecarea HTA în 50% din cazuri) este angioplastia percutană cu balon; rareori este necesară şi implantarea unui stent;



- abordarea intervenţională, mult mai rar chirurgicală (când eşuează tentativa percutană sau există o patologie aortică asociată care necesită corecţie, ex. anevrismul de aortă) se impune când: hipertensiunea este severă şi refractară la tratamentul medicamentos (peste 3 medicaţii antihipertensive), există o degradare progresivă a funcţiei renale, apar frecvent edeme pulmonare *(flashing pulmonary edema)* sau se agravează angina pectorală sau insuficienţa cardiacă[33];
- metoda de elecţie: angioplastia percutană cu implantare de stent;
- deoarece metoda percutană comportă şi riscul agravării insuficienţei renale, prin embolii distale şi toxicitatea substanţei de contrast, selecţia cazurilor trebuie să fie foarte riguroasă. Aceasta cu atât mai mult cu cât studiile de până acum care au comparat rezultatele tratamentului medicamentos vs intervenţional nu au furnizat date convingătoare pentru metodele de dilatare şi stentare. Problema cea mai dificilă care rămâne este identificarea corectă a pacienţilor la care beneficiul abordării intervenţionale ar fi substanţial, iar riscurile minime sau, cel puţin, net inferioare faţă de beneficiul hemodinamic şi clinic, acest fapt datorându-se în principal absenţei unor criterii valide de selecţie[27].

Hiperaldosteronismul primar - în cazul adenomului solitar, soluţia este de rezecţie chirurgicală; preoperator, 8-10 zile, se impune o terapie de reechilibrare metabolică şi care să asigure un control riguros al TA[34].

Sindromul Cushing - în cazul unui adenom hipofizar, acesta se rezecă printr-un procedeu de microchirurgie selectivă transfenoidală; în prezenţa unei tumori adrenale se practică rezecţia chirurgicală selectivă.

Feocromocitom - tumora benignă beneficiază de rezecţie chirurgicală; este necesară o riguroasă pregătire preoperatorie cu alfa şi beta-blocante, administrarea de fluide pentru a asigura un volum circulant adecvat şi a evita stările de şoc ce pot apărea după extirparea tumorii[27].

Coarctaţia de aortă - poate beneficia atât de metoda chirurgicală (rezecţia zonei coarctate şi sutura termino-terminală, lărgire cu petec biologic sau artificial, etc.) cât şi de proceduri percutane intervenţionale (dilatarea zonei coarctate + implantare de stent), opţiunea fiind în funcţie de particularităţile anatomice şi funcţionale ale anomaliei vasculare[27, 35].

Apneea nocturnă *(obstructive sleep apnea)* - în cazuri extreme, se poate apela la uvulopalatofaringoplastie sau alte proceduri chirurgicale în funcţie de situaţia anatomică (osteotomie maxilomandibulară, tonsilectomie, etc.)[36].

HTA esenţială

Modularea activităţii renale simpatice prin ablaţie prin radiofrecvenţă pe cateter a fost dezvoltată pe baza datelor clinice şi experimentale. Mecanismele prin care denervarea simpatică renală îmbunătăţeşte controlul tensiunii arteriale este complex, implicând scăderea semnalizării simpatice eferente către rinichi, reducerea eliberării renale de noradrenalină, natriureză, creşterea fluxului renal, scăderea activităţii reninei plasmatice şi scăderea semnalelor renale aferente şi a activării simpatice centrale[37].

Tehnica denervării renale presupune acces vascular similar arteriografiei renale şi plasarea sub ghidaj fluoroscopic a cateterului de radiofrecvenţă la nivelul segmentului distal al arterelor renale bilateral, unde se aplică circumferenţial, în mod repetat, curenţi de radiofrecvenţă, având ca rezultat întreruperea fibrelor nervoase simpatice[38].



Siguranţa şi eficacitatea denervării renale au fost evaluate în două trialuri clinice: Symplicity HTN-1- şi Symplicity HTN-2, care au inclus pacienţi cu hipertensiune arterială refractară. Studiul pilot Simplicity HTN-1 a demonstrat o reducere semnificativă a valorilor tensionale la 6 luni şi respectiv 2 ani, la 92% din pacienţii incluşi în studiu[39]. Trialul multicentric randomizat Simplicity HTN 2 a confirmat aceste rezultate, 84% dintre pacienţi trataţi prin denervare renală având o reducere semnificativă a valorilor tensionale faţă de grupul de control, fără o rată semnificativă de complicaţii[40].

Recomandările actuale ale Societăţii Europene de Cardiologie includ utilizarea denervării renale la pacienţi cu valori ale tensiunii arteriale sistolice peste 160 mmHg (>150 mmHg la pacienţii cu diabet zaharat), la care s-au aplicat măsurile de schimbare a stilului de viaţă şi care utilizează cel puţin trei clase de medicamente antihipertensi- ve (inclusiv diuretice), care au o rată a filtrării glomerulare de cel puţin 45 mL/min/1,73 m^2. Nu sunt eligibili pacienţii cu hipertensiune secundară, cu pseudorezistenţă la tratament sau cei cu artere renale polare sau accesorii, stenoză de arteră renală sau antecedente de revascularizare renală[41].

Bibliografie

1. Ogedegbe G, Pickering ThG - Epidemiology of hypertension in: Hurst's The Heart - V.Fuster, RA Walsh, RA Harrington, The McGraw-Hill Comp Inc, 2011
2. Victor RG - Systemic hypertension, mechanisms and diagnosis in: Braunwald's Heart Disease - RO Bonow, DL Mann, DP Zipes, Elsevier Saunders, 2012
3. Ueshima H - Epidemiology of hypertension in: Crawford MH Cardiology - JP DiMarco, WJ Paulus, Mosby Elsevier, 2010
4. Besse B, Lellouche N - Cardiologie et maladies vasculaires. Editura VERNAZOBRES 2008
5. Ginghinà C - Mic tratat de cardiologie, Editura Academiei Române 2010.
6. Goldman L. - Goldman's Cecil Medicine, Elsevier Saunders 2011.
7. Beckett NS, Peters R,. Fletcher AE et al - Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older, NEJM, 2008. 358,18,1887-1898
8. Izzo JL,. Sica D,. Black RH - Hypertension Primer, The Essentials of high blood pressure, Basic science, population science, and clinical management, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2006
9. Mancia G, De Backer G et al - Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology (ESH) and the European society of Cardiology (ESC), Eur. H. J., 2007, 28, 1462-1536
10. Aggrawal M, Khan J.A. - Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies, Cardiol. Clin., febr. 2006, 24 (1), 135-46
11. Hall JE, Granger PJ, Jones WD - Pathophysiology of hypertension in: Hurst's The Heart - Fuster V, Walsh RA, Harrington RA, The McGraw-Hill Comp Inc, 2011
12. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002; 360:1903-1913.
13. Messerli FH, Mancia G, Conti CR et al. - Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous Ann Intern Med. 2006; 144(12):884-893.
14. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 stroke in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Lancet. 1995; 346:1647-1653.
15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. - The seventh report of the Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003; 289(19):2560-2572.



16. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR. et al. - ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. J Am Coll Cardiol. 2006; 47(6): 1239-1312.
17. Kotseva K,Wood D, De BG et al - Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: A comparison of Euroaspire I II and III surveys in eight European countries. Lancet 373:929, 2009
18. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ et al - Comparison of weight loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. N Engl J Med 360:859, 2009
19. He FJ, McGregor GA - A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes.! Hum Hypertens 23:363,2009
20. Mancia G, DeBacker G, Zak A et al - 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 25:1751, 2007
21. Wiliams B, Poulter NR, Brown MJ et al - Guidelines for management of hypertension : Report of the Fourth Working Party of the British Hypertension Society, 2004 - BHS IV. J Hum Hypertens 18:139, 2004
22. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B et al. - Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359:1004-1010
23. Dahlof B, Sever PS et al - Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm: 2005;366:895-906
24. The ALHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high -risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid - Lowering Treatment to prevent Heart Attak Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288:2981-2997.
25. Ernst ME, Carter BL et al - All thiazide -like diuretics are not chlortalidone: Putting the ACCOMPLISH study into perspective. J Clin Hypertens 11:5, 2009
26. Bulpitt CJ, Beckett NS et al - Result of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. J Hypertens 2003 ;21: 2409-17
27. Atkins GB, Rahman M, Wright JT - Diagnosis and treatment of hypertension in: Hurst's The Heart - Fuster V, Walsh RA, Harrington RA, The McGraw-Hill Comp Inc, 2011
28. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al - Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. New Engl J Med 2008;358(18): 1887-1898
29. Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. - Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes. New Engl J Med 2010;362:1575-1585
30. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al. - Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the AHA Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation, 2007; 115(21):2761-2788
31. Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. - Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. Circulation 2002;106(17):2194-2199.
32. Sarnak MJ, Greene T, Wang X et al. - The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. Ann Intern Med. 2005; 142(5):342-351
33. Wheatley K, Ives N, Gray R et al.- Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. New Engl J Med. 2009; 361 (20): 1953-1962
34. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. - Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment: a scientific statement from the AHA Professional Education Committee of Council for High Blood Research. Circulation, 2008; 117(25):e510-e526
35. Corno AF, Botta U, Hurni M et al. Surgery for aortic coarctation: a 30 years experience. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20:1202-1206
36. Pirsig W, Verse T. - Long-term results in the treatment of obstructive sleep apnea. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000;257:570-577
37. Egan B.M. - Renal Sympathetic Denervation. A. Novel Intervention for Resistant Hypertension, Insulin Resistance, and Sleep Apnea. Hypertension 2011; 58:542-543.



38. Krum H, Schlair M, Withbourn R. et al. - Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicenter safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009; 373: 1275- 1281.
39. Symplicity HTN-1 Investigators catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension durability of bloood pressure reduction out to 24 months symplicity HTN-1 Investigators Hypertension, 2011; 57:911-917
40. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sypathetic denervation in patiens with treatment-resistant hypertension (the Symplicity HTN-2 Trial): a rendomized controlled trial. Lancet, 2010; 376: 1903-1909.
41. Mahfound F, Luscher TF, Andersson B et al - Expert consensus document form the ESC on catheter-based renal denervation Eur. Heart 2013; D01:10.1093/eurheart/eth 154. Availableat http/eur- heartj.eurheartj.oxfordjourn.



9. INSUFICIENŢA CARDIACĂ

9.1 INSUFICIENŢA CARDIACĂ CRONICĂ

Rodica Muşetescu, Edme Roxana Mustafa

Insuficienţa cardiacă cronică (ICC) este sindromul clinic, consecinţa unei boli structurale sau anomalii funcţionale cardiace, "determinat de incapacitatea inimii de a asigura un debit circulator adecvat pentru necesităţile metabolice ale organismului sau asigurarea acestui debit cu preţul creşterii simptomatice a presiunilor de umplere a cordului",[1, 2] *manifestările* disfuncţiei cardiace având o evoluţie cronică.

1. Terminologie şi clasificare a ICC

Clinic pacienţii cu ICC au perioade variate de stabilitate şi agravare ("decompensare")[3].

Unele boli pot produce o injurie cardiacă acută ducând la apariţia rapidă a simptomelor de IC - denumirea fiind în acest caz de IC acută (ex. cauzată de un infarct miocardic acut sau miopericardită), uneori sub terapia medicamentoasă specifică sau proceduri intervenţionale, simptomele se pot remite, mai rar funcţia cardiacă se normalizează (ex. vindecarea după miocardită acută), dar mai frecvent persistă anomaliile structurale făcând trecerea spre forma de insuficienţă cardiacă cronică. Sunt folosiţi următorii termeni în descrierea ICC:

- **ICC stângă** în care în tabloul clinic al bolii domină semnele de disfuncţie a codului stâng: stază venocapilară pulmonară (tradusă clinic prin dispnee) şi debit cardiac scăzut (ce este la originea fatigabilităţii şi intoleranţei la efort)[2, 5];
- **ICC dreaptă** în care domină disfuncţia cordului drept (stază venoasă în teritoriul venelor cave ce determină turgescenţă jugulară, hepatomegalie de stază asociată cu durere la nivelul hipocondrului drept, edeme periferice)[2, 5];
- **ICC globală** în care în tabloul clinic se regăsesc semnele de IC dreaptă şi stângă[2, 5].

ICC este arbitrar împărţită în **forma cu fracţie de ejecţie** (FE) **scăzută** (caracterizată prin disfuncţie sistolică de ventricul stâng evaluată prin FE a ventriculului stâng <40% şi de regulă dilatarea ventriculului stâng) şi **forma cu FE păstrată** (caracterizată prin funcţie sistolică normală sau uşor deprimată a ventriculului stâng: FE între 40-50% şi disfuncţie diastolică, de regulă cu ventriculul stâng de dimensiuni normale dar cu hipertrofie de pereţi)[3]. Această diferenţiere a celor două forme de ICC are o bază terapeutică, indicaţiile de terapie fiind diferite şi o semnificaţie prognostică, forma de ICC cu FE scăzută având un prognostic mai rezervat[3].

Cea mai folosită clasificare a ICC este cea funcţională bazată pe severitatea simptomelor, aceasta este **clasificarea NYHA[3].** Clasa I NYHA cuprinde pacienţii cu boală structurală/anomalii funcţionale cardiace fără limitarea activităţii fizice. Clasa II NYHA cuprinde pacienţii cu uşoară limitare a activităţii fizice obişnuite datorită simptomelor



(dispnee, fatigabilitate, palpitaţii ce apar la eforturi ca grădinărit, dans, măturat). Clasa NYHA cuprinde acei pacienţi cu limitare severă a activităţii fizice, efortul fizic mai mic decât obişnuit (ex. îmbrăcat, toaleta zilnică, făcut patul) determină simptome. Clasa III NYHA se referă la pacienţii cu simptome în repaus, cel mai mic efort agravând simptomele[3].

O altă clasificare în stadii a ICC **(clasificarea ACC/AHA)**[1, 5] se referă la prezenţa modificărilor structurale cardiace şi a simptomelor. Stadiul A cuprinde pacienţii cu risc mare de a dezvolta IC, dar fără modificări structurale sau funcţionale cardiace, fără simptome sau semne de IC [ex. hipertensiune arterială (HTA) fără hipertrofie ventriculară stângă, diabet zaharat, cardiopatie ischemică cronică]. Stadiul B include pacienţii cu boală structurală cardiacă, puternic asociată cu risc de a dezvolta ICC dar fără simptome sau semne de ICC (ex. hipertrofie ventriculară stângă, infarct miocardic, valvulopatii asimptomatice). Stadiul C cuprinde pacienţii cu simptome şi semne de ICC. Stadiul D cuprinde pacienţii cu boală cardiacă structurală avansată şi simptomatologie severă în ciuda terapiei medicale maximale[1, 5].

2. Epidemiologia ICC

ICC este prezentă la 1-2% din populaţia adultă şi prevalenţa ei este de peste 10% la persoanele cu vârstă mai mare de 70 ani. Prognosticul acestor persoane este nefavorabil, mortalitatea fiind de 50% la 4 ani şi 40% dintre pacienţii internaţi pentru ICC vor suferi o respitalizare sau vor deceda în decurs de 1 an. Aproximativ jumătate din pacienţii cu ICC au FE scăzută[4]. ICC este o cauză importantă de morbi-mortalitate si de alterare a calităţii vieţii.

3. Etiologia şi factorii precipitanţi

Cauzele frecvente de ICC sunt redate în tabelul 9.1[1].

Tabelul 9.1. Etiologii posibile ale insuficienţei cardiace şi mecanismele lor dominante (după[1])

Suprasolicitare de presiune	Hipertensiune arterială Stenoze valvulare
Suprasolicitare de volum	Regurgitări valvulare Şunturi intracardiace Fistule arteriovenoase
Scăderea eficienţei contractile	Ischemia miocardică Cardiomiopatii primare - ex. forma dilatativă Miocardite (bacteriene, virale, parazitare) Boli neuromusculare cu afectarea miocardului (distrofia Duchenne, ataxia Friedreich etc.) Boli endocrine cu afectarea miocardului (diabet zaharat, boli tiroidiene etc.) Boli infiltrative miocardice (amiloidoză, hemocromatoză, sarcoidoză etc.) * Toxice cardiace (alcool, antracicline etc.) Deficite nutriţionale (carnitină, seleniu, tiamină)
Scăderea umplerii cardiace	Boli pericardice (pericardita constrictivă, tamponada cardiacă) Obstrucţii intracardiace (tumori cardiace) Scurtarea diastolei (tahiaritmii excesive) Boli infiltrative miocardice cu restricţie (amidoidoză, hemocromatoză, sarcoidoză)*

* Aceste boli produc în special disfuncţie diastolică, dar asociază în evoluţie şi disfuncţie sistolică



Factorilor cauzali li se adaugă factori precipitanţi (agravanţi) care accentuează simptomele bolii, aceştia sunt reprezentaţi de:

- cauze cardiace (tulburări de ritm sau conducere, miocardite, endocardita infecţioasă, infarctul miocardic, tamponada cardiacă, criza hipertensivă)
- cauze extracardiace (embolii pulmonare, anemia, infecţii, tireotoxicoza, medicaţia inotrop negativă, necomplianţa la terapie sau regim, insuficienţa renală etc.)[4, 5].

4. Fiziopatologia ICC

Scăderea debitului cardiac va declanşa o cascadă de manifestări structurale şi funcţionale la nivel cardiovascular şi bioumoral, numite mecanisme de compensare, menite să restabilească debitul cardiac şi perfuzia adecvată a organelor[1]. Aceste mecanisme sunt: **activarea neuroendocrină** şi **remodelarea cardiacă[6].** Activarea neuroendocrină, mecanism mai rapid de compensare, se referă în principal la activarea sistemului nervos simpatic şi a sistemului renină angiotensină aldosteron (SRAA)[6]. Scăderea debitului cardiac este percepută de baroreceptorii din arcul aortic şi de la nivel carotidian, ce vor stimula centrii nervoşi simpatici consecinţa fiind creşterea tonusului simpatic şi a eliberării de catecolamine. Acestea produc redistribuţia debitului cardiac, astfel apare vasoconstricţie în teritoriile bogate în receptori α adrenergici (renal, tub digestiv, cutanat, musculatură scheletică) cu menţienerea perfuziei în teritoriile vitale care au posibilitatea de autoreglare a circulaţiei (cord, creier)[2]. La nivel cardiac cate- colaminele au efect inotrop şi cronotrop pozitiv, cresc consumul de oxigen, tahicardia dincolo de o anumită frecvenţă cardiacă scurtează diastola şi perfuzia coronară, induc ischemie şi sunt aritmogene, de asemenea stimularea adrenergică îndelungată a miocitelor activează genele răspunzătoare de apoptoză[2, 5]. În ICC se produce progresiv scăderea numărului de receptori (3 adrenergici şi o desensibilizare a acestora prin modificări de transmitere a semnalului intracelular, astfel este redus efectul activării simpatice. Scăderea debitului sanguin renal stimulează baroreceptorii din aparatul juxtaglo- merular cu eliberarea de renină care va acţiona asupra angiotensinogenului circulant cu generarea în final a angiotensinei II (ANG II), moleculă puternic vasoconstrictoare. ANG II acţionează preferenţial asupra arteriolei eferente glomerulare vasoconstricţia acesteia favorizează creşterea filtrării glomerulare, stimulează resorbţia de sare şi apă în tubul contort proximal şi eliberarea de aldosteron din corticosuprarenală; acesta creşte resorbţia de sare şi apă în tubul contort distal, cu creşterea volemiei, ameliorând astfel perfuzia renală dar şi umplerea cardiacă, debitul cardiac şi implicit perfuzia ţesuturilor[2]- Numeroase alte substanţe vasoconstrictoare sunt produse în exces în ICC sub efectul ANG II: arginin vasopresina, endotelinele, neuropeptidul Y, urotensina II[6]. În ICC creşte în contrareglare sinteza moleculelor vasodilatatoare: peptidele natriuretice, NO, PG E2, bradikinina, adrenomedulina, apelina dar din motive necunoscute apare toleranţă, rezistenţă la acţiunea lor vasodilatatoare[6]. În ICC creşte concentraţia unor citokine proin- flamatorii: TNF alfa, IL1 care sunt produse de cardiomiocite dar şi alte celule din miocard sub acţiunea ANG II, la rândul lor aceste citokine amplifică activarea neuroumorală şi induc disfuncţia şi apoptoza cardiomiocitelor şi modificarea matricei interstiţiale din miocard cu creşterea cantităţii de ţesut fibros[6]. Creşterea volemiei, a întoarcerii venoase se însoţesc de presiuni de umplere ventriculare mari, de creşterea tensiunii parietale care activează în miocite diferite gene, printre care cele implicate în sinteza de noi miofibrile[6]. Apare astfel dilatarea ventriculilor (mecanism de compensare cardiac impor-



tant cunoscut ca legea Frank Starling). Dilatarea ventriculară duce la o interacţiune mai bună a filamentelor de actină şi miozină ceea ce creşte forţa contracţiei, dar există o anumită limită de dilatare dincolo de care dispare beneficiul[2]. Activarea diferitelor gene la nivel miocardic sub acţiunea creşterii tensiunii parietale dar şi ca efect al activării neuroendocrine determină o modificare complexă a dimensiunilor, formei şi funcţiei VS denumită remodelare[1]. Microscopic remodelarea presupune hipertrofie miocitară, apoptoză şi necroză unor miocite, înlocuirea cu ţesut fibros şi macroscopic hipertrofie, dilatare şi modificări complexe ale geometriei ventriculare[1].

5. Diagnosticul de ICC

Diagnosticul de ICC necesită prezenţa a 3 criterii[3]:

1. simptome tipice de ICC
2. semne tipice de ICC
3. dovada obiectivă a disfuncţiei cardiace; aceasta este în mod obişnuit furnizată de evaluarea ecocardiografică transtoracică şi se referă la parametri ai funcţiei sistolice şi diastolice a VS: valoarea scăzută a fracţiei de ejecţie (FE) a ventriculului stâng (VS) alături de diferite modificări structurale în forma de IC cu FE scăzută, prezenţa disfuncţiei diastolice a VS şi de regulă a unor modificări structurale relevante (hipertrofie de pereţi ai VS/dilatarea atriului stâng) în forma de IC cu FE păstrată[3].

Simptomele şi semnele bolii sunt datorate scăderii debitului cardiac şi creşterii presiunii venoase care produce congestie sistemică şi pulmonară. **Simptomele tipice** sunt reprezentate de:

- **dispnee** (cauzată de creşterea presiunii venocapilare pulmonare şi în formele severe acumularea de lichid în interstiţiul pulmonar şi alveole) care apare iniţial la efort fizic şi se agravează până la dispnee de repaus cu ortopnee (dispneea apare în decubit dorsal şi se ameliorează în poziţia cu toracele ridicat datorită scăderii în această poziţie a întoarcerii venoase - presarcinii - în cavităţile cardiace drepte şi implicit scăderea cantităţii de sânge ce ajunge în circulaţia pulmonară); pacientul poate prezenta dispnee paroxistică nocturnă; apariţia bruscă a dispneei de repaus, însoţită de saturaţia scăzută în O_2 a sângelui arterial sub 90% şi de raluri subcrepitante defineşte edemul pulmonar acut cardiogen;
- scăderea capacităţii de efort, **oboseală** la efort fizic (prin scăderea debitului cardiac)[1, 5]. Alte simptome mai puţin specifice sunt reprezentate de tusea nocturnă (echivalent de dispnee când apare la efort sau în decubit dorsal), hemoptizii (la pacienţii cu hipertensiune pulmonară, prin ruptura unor mici vase bronşice), disconfort epigastric sau în hipocondrul drept, anorexie, meteorism, greaţă (datorate congestiei hepatice şi a tractului gastrointestinal), nicturia (în timpul nopţii diminuă vasoconstricţia renală, creşte perfuzia renală şi formarea de urină), simptome cerebrale (de tipul confuziei, tulburărilor de memorie, rar psihoze, depresie, sincopă prin scăderea debitului sanguin cerebral, mai ales la cei cu afectare cerebrovasculară asociată)[1, 5].

Semnele tipice sunt reprezentate de:

- **raluri subcrepitante** la bazele pulmonare, date de acumularea de lichid în alveolele pulmonare, care pot progresa spre vârfuri în forma severă de edem pulmonar acut cardiogen; mai puţin tipice sunt ralurile sibilante şi ronflante date de edemul mucoasei bronşice care favorizează suprainfecţia şi bronhospasmul; revărsatul pleural (hidrotorax) poate apărea bilateral sau unilateral, tahipneea.



- **turgescenţă jugulară**
- **hepatomegalie de stază** (sensibilă la palpare), cu reflux hepatojugular;
- edemele sunt mai puţin specifice, apar în zonele declive - retromaleolar, pretibial, presacrat, sunt bilaterale, cu tegumente mai reci şi cianoza extremităţilor[1, 5].

În formele severe de IC edemele periferice se însoţesc de acumularea de lichid (sărac în proteine, transsudat) în seroase - pleură, peritoneu, pericard - ceea ce reprezintă anasarca.

La examenul cordului **semnele specifice** ICC sunt **cardiomegalia** (creşterea ariei matităţii cardiace, deplasarea şocului apexian lateral de linia medioclaviculară stângă, nu este regăsită de regulă în fomele acute de IC), tahicardia, prezenţa **zgomotului de galop protodiastolic** şi a **suflurilor cardiace**[1, 5]. Suflurile cardiace pot indica valvulopatia care a dus la ICC sau apar în evoluţia IC prin dilatarea, remodelarea VS: ex. insuficienţa mitrală funcţională, insuficienţa tricuspidiană funcţională sau apar la pacienţii cu hipertensiune pulmonară şi dilatarea trunchiului arterei pulmonare: suflul de regurgitare pulmonară[1].

Explorări utile la pacientul cu ICC

A. Examenele de laborator efectuate de rutină sunt utile la pacientul cu ICC întrucât sunt întâlnite frecvent modificări importante ce necesită adaptarea terapiei: dezechilibre electrolitice (hipo-/hiper Na^+ emie sau K^+ emie, favorizate de terapia specifică IC- diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei I (IECA) sau sartani dar şi de alte patologii coexistente), insuficienţă renală (la ea contribuie scăderea debitului cardiac, a perfuziei renale, dar şi staza venoasă, medicaţia- IECA, sartani, diuretice), anemie (contribuie hemodiluţia, sângerări oculte la nivel gastrointestinal, deficite nutriţionale, inflamaţie), citoliză hepatică (contribuie staza venoasă hepatică), hiperuricemie, variaţii ale timpului de protrombină, inflamaţie, modificarea funcţiei tiroidiene. Dozarea peptidelor natriuretice are valoare diagnostică şi prognostică pentru ICC[3].

Peptidele natriuretice sunt sintetizate şi stocate în miocardul ventricular sau atrial, sinteza lor şi concentraţia serică cresc în toate situaţiile ce determină o creştere a presiunii sau o dilatare a cavităţilor cardiace, fiind specifice IC. Se dozează curent peptidul natriuretic de tip cerebral: BNP şi porţiunea amino-terminală a pro-peptidului natriuretic de tip cerebral: NT-proBNP. Creşterea concentraţiei lor indică prezenţa IC şi este utilă în monitorizarea pacienţilor cu IC. Au existat încercări de a regla terapia în IC în funcţie de concentraţia lor. La pacienţii cu debut acut sau agravare a simptomelor, valori ale NT-proBNP sub 300 pg/ml sau ale BNP sub 100 pg/ml exclud IC. La pacienţii cu un debut progresiv al simptomelor, valori ale NT-proBNP sub 125 pg/ml şi ale BNP sub 35 pg/ml exclud ICC[3].

B. Electrocardiograma este o investigaţie obligatorie la pacientul cu ICC. Un traseu absolut normal practic exclude ICC. în ICC pot fi regăsite în funcţie de etiologie diferite aspecte: hipertrofie ventriculară stângă, unde Q de necroză, modificări de ischemie, tulburări de ritm atriale, ventriculare, tulburări de conducere atrioventriculară şi intraventriculară (frecvent bloc complet de ramură stângă)[3].

C. Radiografia toracică identifică prezenţa cardiomegaliei (are sensibilitate mică, apare tardiv, poate exista disfuncţie sistolică semnificativă a VS în absenţa acestui semn)[3] şi congestie venoasă pulmonară obiectivată prin hiluri mari, stufoase, redistribuţia circulaţiei în câmpurile superioare şi edem interstiţial (opacităţi liniare ce sunt regăsite



perihilar sau perpendiculare pe peretele toracic în dreptul bazelor pulmonare denumite liniile Kerley) sau alveolar (primele apar infiltratele alveolare perihilare în aripi de fluture)[5]. Radiografia toracică poate identifica cauze pulmonare de dispnee[3].

D. Ecocardiografia transtoracică (ETT) permite identificarea bolii structurale care a dus la ICC (cardiomiopatii, valvulopatii) şi confirmarea existenţei disfuncţiei sistolice şi/sau diastolice a VS esenţiale pentru diagnosticul de ICC. Se măsoară diametrele, volumele, masa VS, se evaluează scorul de cinetică parietală, se evaluează funcţia sistolică globală a VS (prin fracţia de ejecţie FE care este un raport [(FE= (volumul telediastolic VS - volum telesistolic VS)/volum telediastolic VS)], volumul bătaie (volumul telediastolic VS - volum telesistolic VS), debitul cardiac (= volum bătaie X frecvenţa cardiacă)[3]. FE are valoare normală peste 50%. Metodele ecocardio- grafice moderne - dopplerul tisular, speckle tracking - permit analiza detaliată a contracţiei VS fiind foarte utile în evaluarea bolii cardiace ischemice şi în decelarea precoce a disfuncţiei VS în stadiul asimptomatic atunci când alţi parametri ca FE au încă valoare normală[3]. Alte date oferite sunt despre severitatea disfuncţiei diastolice a VS care poate fi de trei grade - în ordinea creşterii severităţii acestea fiind: disfuncţie diastolică de tip relaxare întârziată, de tip pseudonormal şi restrictiv. Ecocardiografia apreciază funcţia ventriculului drept, prezenţa hipertensiunii pulmonare, prezenţa regurgitărilor funcţionale valvulare mitrale şi tricuspidiene. Valoarea FE <40% confirmă prezenţa ICC cu FE scăzută (aceste cazuri asociază de regulă dilatarea VS, tulburări de contractilitate ale VS, disfuncţie diastolică VS şi frecvent regurgitare funcţională mitrală), în timp ce valoarea FE >40% şi prezenţa disfuncţiei diastolice definesc ICC cu FE păstrată[3] (aceste cazuri prezintă VS nedilatat, frecvent hipertrofie de pereţi VS, dilatarea atriului stâng, disfuncţie diastolică semnificativă şi prezenţa unui grad mai uşor de disfuncţie sistolică evidenţiat prin metode ecografice noi - Doppler tisular, speckle tracking).

E. Alte investigaţii în ICC care sunt utilizate:

- *testul de efort* este important pentru obiectivarea simptomelor, pentru diagnosticul bolii coronare ca etiologie a ICC şi pentru urmărirea periodică a bolnavului. Un test de efort maximal, fără simptome, la un pacient fără terapie infirmă diagnosticul de ICC[1]. Protocoalele speciale ale testului sunt utile în programul de recuperare;
- *ecocardiografia transesofagiană* (pentru evaluarea valvulopatiilor complexe, pro- tezelor valvulare, bolilor cardiace congenitale, suspiciunea de endocardită infecţioasă şi la pacienţii cu imagine necorespunzătoare în examinarea transtoracică)[3];
- *ecocardiografia de stres* pentru evaluarea prezenţei ischemiei miocardice şi a viabilităţii miocardului din zonele hipokinetice sau akinetice[3];
- *monitorizarea Holter* (pentru identificarea tulburărilor de ritm, conducere ce pot fi cauze de decompensare)[3];
- *coronar o grafia* - la pacienţii cu factori de risc pentru boala coronariană, cu angină pectorală, disfuncţie sistolică de VS sau istoric de stop cardiac, investigaţia dia- gnostichează boala coronară şi necesitatea revascularizării[3];
- *CT cardiac* pentru vizualizare neinvazivă a circulaţiei coronare; tomografie cu emisie de fotoni - SPECT sau de pozitroni - PET (explorări neinvazive pentru stabilirea prezenţei zonelor ischemice, prezenţa miocardului viabil, dar şi date despre funcţia VS)[3];



- *rezonanţa magnetică* (IRM) oferă date despre structura şi funcţia cardiacă şi despre prezenţa ischemiei miocardice[1], se foloseşte mai rar, poate identifica boli infil- trative mioardice, miocardita;
- *biopsie endomiocardică* (stabilirea diagnosticului în bolile infiltrative miocardice, miocardite)[3].

6. Tratamentul în insuficienţa cardiacă cronică

Obiectivele tratamentului sunt reducerea mortalităţii, ameliorarea simptomelor, creşterea capacităţii de efort, îmbunătăţirea calităţii vieţii, reducerea spitalizărilor, dar şi prevenirea agravării bolii structurale[3]'.

6.1. Modalităţile nonfarmacologice de tratament constau în adoptarea unui anumit stil de viaţă şi a unui anumit regim alimentar. Se indică un regim hiposodat (reducerea aportului de sare la 3-4,5 g/zi) şi în formele severe de insuficienţă cardiacă cu hiponatremie, refractare la terapie se indică restricţia aportului de apă la 1-1,5 litri. Fumatul este contraindicat, consumul redus de alcool: 10-20 g/zi (1-2 pahare de vin/zi) poate fi acceptat, cu rezerva efectului deprimant asupra contractilităţii miocardice, creşterii TA şi proaritmic al dozelor mai mari. Consumul de alcool este interzis în cardiomiopatia etanolică. Este indicată scăderea în greutate la pacienţii obezi în formele uşoare de ICC pentru ameliorarea simptomelor şi a calităţii vieţii. În formele avansate de ICC apare scăderea semnificativă în greutate - malnutriţia - datorită modificării metabolismului, inapetenţei, edemului care afectează tubul digestiv şi inflamaţiei, această scădere în greutate având un prognostic negativ[4]. Vaccinarea (antipneumococică şi antiinfluenza) are un efect benefic. Antrenamentul fizic este benefic fiind recomandat la toţi pacienţii stabili, duce la creşterea forţei musculaturii scheletice, a masei musculare, la normalizarea metabolismului muscular, ameliorarea funcţiei endoteliale şi o mai bună adaptare a sistemului nervos autonom la efort[4]. Efectul benefic se traduce prin creşterea capacităţii de efort, scăderea mortalităţii şi a spitalizărilor. Complianţa la regimul de viaţă şi tratament este esenţială, întreruperea lor fiind frecvent o cauză de agravare a bolii. Pacientul este încurajat să-şi monitorizeze manifestările bolii (greutatea corporală, prezenţa edemelor etc.). Anumite clase de medicamente trebuie evitate în ICC (calciu blocante nondihidropiridinice, antiinflamatoare nesteroidiene şi steroidiene, anumite anti- aritmice)[4].

6.2 Terapia farmacologică a ICC cu fracţie de ejecţie scăzută cuprinde diferite clase de medicamente cu mecanisme de acţiune complementare. Trei clase de medicamente care acţionează ca antagonişti neuroumorali: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I (IECA) sau blocanţii receptorilor de angiotensină II (ARA), beta- blocantele şi antagoniştii receptorilor pentru mineralocorticoizi (antialdosteronice) sunt terapii fundamentale pentru modificarea evoluţiei ICC sistolice şi trebuie utilizate la toţi pacienţii cu ICC[3].

• **Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I (IECA)** reprezintă o clasă terapeutică esenţială în ICC. IECA au efect vasodilatator, scad postsarcina VS şi diminuează procesul de remodelare a VS. Studii populaţionale mari au indicat efectele benefice ale anumitor molecule de IECA în ICC. În doze progresive, pînă la dozele maxime indicate, reduc mortalitatea încă din primele 3-6 luni de terapie, reduc spitalizările pentru insuficienţă cardiacă, ameliorează simptomele de IC, toleranţa la efort, şi calitatea vieţii[3]-



IECA sunt recomandaţi împreună cu un beta-blocant la toţi pacienţii cu FE <40%, pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC şi a riscului de deces prematur[3].

Contraindicaţiile de administrare a IECA sunt: istoricul de angioedem, stenoza bilaterală de arteră renală, hiperpotasemia >5 mmol/1, creatinina serică >2,5 mg/dl[3].

Principalele molecule de IECA care sunt indicate în terapia ICC cu FE scăzută precum şi dozele de iniţiere şi dozele maxime recomandate sunt redate în tabelul 9.2. Se începe cu dozele cele mai mici de IECA, acestea vor fi dublate la interval de 2-4 săptămâni în funcţie de toleranţă, de valoarea TA, a funcţiei renale şi a K seric[3].

Tabelul 9.2. (după[3])

	Doza iniţiere (mg)/zi	**Doza ţintă (mg)/zi**
IECA		
Captopril	6,25 mg x 3 doze	50 mg x 3 doze
Enalapril	2,5 mg x 2	10-20 mg x 2
Lisinopril	2,5-5 mg	20-35 mg
Ramipril	2,5 mg	5 mg x 2
Trandolapril	0,5 mg	4 mg
Beta-blocante		
Metoprolol succinat	12,5/25 mg	200 mg
Bisoprolol	2,5 mg	10 mg
Carvedilol	3,125 mg x 2	25-50 mg x 2
Nebivolol	2,5 mg	10 mg
Antagoniştii ai rec ANG II		
Candesartan	4 mg	32 mg
Valsarían	40 mg x 2	160 mg x 2
Losarían	50 mg	150 mg
Antialdosteronice		
Spironolactonă	25 mg	50 mg
Eplerenonă	25 mg	25-50 mg

Terapia cu IECA poate produce diferite efecte adverse (reversibile) dintre care mai frecvent: disfuncţie renală, hiperpotasemie, hipotensiune simptomatică, tuse seacă (IECA se pot înlocui cu ARA care nu produc tuse)[3].

• **Beta-blocantele** au efecte antiischemice, antiaritmice, reduc modificările structurale cardiace definite ca remodelare cardiacă, astfel scad dimensiunile VS şi ameliorează FE. Au efecte benefice dovedite prin studii populaţionale mari în ICC: scad mortalitatea, reduc spitalizările pentru IC. Beneficiul terapeutic creşte odată cu doza, astfel se recomandă atingerea dozelor maxime de medicament[3].

Beta-blocantele sunt recomandate împreună cu IECA la toţi pacienţii cu FE <40%, pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC şi a riscului de deces pre-



matur[3]. Beta-blocantele se administrează la pacienţii cu ICC stabili şi cu grijă la pacienţii cu o decompensare recentă a bolii după ameliorarea retenţiei hidrosaline. Se începe cu doze mici care vor fi dublate la un interval de 2-4 săptămâni în funcţie de valoarea frecvenţei cardiace, a TA şi de stabilitatea simptomelor de IC. Un episod de decompensare a ICC necesită de regulă reducerea temporară a dozei. Beta-blocantele indicate în ICC şi dozele recomandate sunt redate în tabelul 9.2[3].

Contraindicaţiile de administrare a beta-blocantelor sunt: astmul bronşic, blocul atrioventricular de grad 2 sau 3, boala de nod sinusal (în absenţa implantării unui stimulator cardiac). Principalele efecte adverse ale clasei sunt: hipotensiune arterială simptomatică, bradicardie excesivă, agravarea IC (rar, la doze mari administrate intempestiv)[3].

• **Antagoniştii receptorilor pentru mineralocorticoizi/aldosteron**

Antagoniştii receptorilor pentru aldosteron (antialdosteronice) au efecte benefice în ICC. Două molecule din această clasă au dovedit efecte favorabile în IC pe reducerea mortalităţii şi a spitalizărilor: spironolactona şi eplerenona (moleculă mai nouă, lipsită de unele efecte adverse ale spironolactonei)[3].

Antialdosteronicele sunt recomandate pacienţilor cu simptome persistente (clasele II-IV NYHA) şi o valoare a FE <35% deja în terapie cu IECA (sau în caz de intoleranţă la IECA se folosesc ARA) şi beta-blocant, pentru reducerea riscului de spitalizare pentru IC şi de deces prematur[3].

Dozele celor două molecule antialdosteronice sunt redate în tabelul 9.2. Dublarea dozei se face la interval de 4-8 săptămâni, după monitorizarea funcţiei renale şi a K^+ seric.

Contraindicaţii de administrare sunt valoarea K^+ seric >5 mmol/l, creatinina >2,5 mg/dl, combinaţia IECA + ARA. Efectele adverse ale clasei sunt: hiperpotasemia, disfuncţia renală, ginecomastia[3] (efectul apare la spironolactonă care acţionează şi asupra receptorilor pentru hormoni sexuali, nu apare la eplerenonă, compus cu selectivitate mai mare pentru receptorii aldosteronici renali şi cardiaci).

Alte clase de medicamente recomandate selectiv în ICC sistolică

• **Blocanţii receptorilor de ANG II (ARA)** au fost folosiţi în diferite studii în ICC fie ca înlocuitori ai IECA în caz de intoleranţă, dovedind o reducere importantă a spitalizărilor pentru agravarea IC, fie ca terapie complementară IECA şi beta-blocantului la pacienţii simptomatici, producând creşterea capacităţii de efort, ameliorarea calităţii vieţii şi reducerea spitalizărilor pentru IC, fără un efect semnificativ asupra reducerii mortalităţii[3].

Blocanţii receptorilor de ANG II sunt recomandaţi: 1. pentru reducerea riscului de spitalizare şi de deces prematur la pacienţii cu FE <40% ce nu pot tolera IECA şi 2. pentru reducerea riscului de spitalizare la pacienţii cu FE <40% şi simptome persistente (clasele II-IV NYHA) în ciuda terapiei cu IECA şi beta-blo- cante, dar care nu tolerează terapia antialdosteronică[3].

Principalii reprezentanţi al clasei sunt redaţi în tabelul 9.2. Dublarea dozei se realizează la 2-4 săptămâni ca şi în cazul IECA, după monitorizarea TA, funcţiei renale şi a K^+ seric. Efectele adverse sunt asemănătoare IECA cu excepţia tusei: hipotensiune arterială, disfuncţie renală, hiperpotasemie, reacţii alergice. Contraindicaţii sunt asemănătoare cu ale IECA[3].



• **Ivabradina** este un medicament care inhibă canalul If de la nivelul nodului sinusal, implicat în depolarizarea spontană a acestuia, efectul fiind de reducere a frecvenţei sinusale. Un studiu recent la pacienţii cu disfuncţie sistolică severă de VS în ritm sinusal, cu terapie optimă a indicat că adăugarea ivabradinei la cei cu frecvenţă cardiacă mai rapidă de 70/min determină o scădere semnificativă a spitalizării pentru IC. Medicamentul este bine tolerat cu un procent mic de cazuri de bradicardie simptomatică sau efecte adverse vizuale (fosfene). Doza iniţială este de 5 mg de 2 ori pe zi şi se poate creşte la 7,5 mg de două ori pe zi[3] sau reduce la 2,5 mg de 2 ori/zi.

Ivabradina trebuie utilizată pentru reducerea riscului de spitalizare în IC la pacienţii în ritm sinusal cu FE <35%, cu frecvenţa cardiacă >70 bătăi/minut şi simptome persistente (clasele NYHA II-IV) în ciuda terapiei cu o doză maxim tolerată de beta-blocant, IECA (sau ARA) şi antialdosteronic (sau ARA). De asemenea poate fi utilizată pentru reducerea riscului de spitalizare în IC în aceleaşi condiţii la pacienţi în ritm sinusal ce nu pot tolera beta-blocantul; pacienţii trebuie să primească IECA (sau ARA) şi antialdosteronic[3].

• **Digoxinul** este un medicament valoros folosit în terapia ICC. Principalul efect terapeutic este cel inotrop pozitiv. Receptorul specific este porţiunea extracelulară a pompei de Na^+ a celulei (Na^+/K^+ ATP aza) pe care o blochează. Aceasta duce la creşterea concentraţiei intracelulare de Na^+, ceea ce va antrena schimbul Na^+ intracelular cu Ca^{2+} extracelular, în celulă acumulându-se o cantitate suplimentară de Ca^{2+} disponibilă pentru contracţie, ceea ce explică efectul inotrop pozitiv. Digoxinul creşte tonusul vagal (fie prin efect asupra baroreceptorilor arteriali, fie efect direct asupra nucleului central al vagului) şi scade tonusul simpatic la doze terapeutice.

Principalele efecte benefice în IC dovedite în studii sunt ameliorarea simptomelor de IC şi reducerea riscului de spitalizare pentru IC, fără să influenţeze mortalitatea.

Digoxinul poate fi administrat pentru reducerea spitalizărilor pentru IC la pacienţii cu FE <45% şi simptome persistente (clasele NYHA II-IV) în ciuda terapiei cu beta-blocant, IECA sau ARA şi antialdosteronic. Digoxinul este recomandat pentru controlul frecvenţei cardiace împreună cu un beta-blocant sau în locul beta- blocantului în caz de intoleranţă, la pacienţii cu IC şi fibrilaţie atrială persistentă/permanentă[3].

La pacienţii în ritm sinusal doza de digoxin administrată este de 0,25 mg po/zi, cu excepţia persoanelor vârstnice sau în prezenţa disfuncţiei renale când doza poate fi redusă la 0,125 mg sau 0,0625 mg/zi. în prezenţa fibrilaţiei atriale cu răspuns ventricular rapid se poate folosi o digitalizare rapidă astfel: doza iniţială este de 0,5 mg iv, se repetă 0,25 mg iv la 8 ore în primele 24 ore până la o doza maximă de 1,5 mg sau până la scăderea frecvenţei cardiace. Digoxinul are o fereastră terapeutică mică, diferenţa între concentraţia serică cu efect terapeutic şi cea toxică este mică. Este utilă monitorizarea concentraţiei serice a digoxinului, valorile terapeutice fiind între 0,6-1,2 ng/ml. Disfuncţia renală, bolile pulmonare, hipotiroidia, tulburările electrolitice cresc riscul de supradozaj şi de apariţie a efectelor adverse cardiace ale digoxinului[2].

Contraindicaţiile administrării digoxinului sunt: blocul atrioventricular de grad 2, 3 sau boala de nod sinusal (în absenţa unui stimulator cardiac), sindromul de preexcitaţie[3].

Efectele adverse cardiace sunt: blocul sinoatrial, blocul atrioventricular, tulburări de ritm: extrasistole atriale, ventriculare, tahicardie atrială, tahicardie ventriculară,



fibrilaţia ventriculară. Alte efecte adverse sugestive de supradozaj digitalic sunt: digestive - greaţă, vărsături şi neurologice - vedere colorată în galben, cefalee, confuzie, insomnii[2].

• **Combinaţia hidralazină - izosorbid dinitrat** este o asociere a unui compus vasodilatator arterial care scade postsarcina VS şi a unui vasodilatator predominant venos, care scade presarcina VS. Combinaţia produce ameliorare simptomatică în ICC şi la populaţia de culoare a redus mortalitatea specifică bolii[3].

Astfel combinaţia poate fi considerată ca o alternativă la IECA sau ARA în caz de intoleranţă pentru a reduce riscul de spitalizare în IC şi de deces prematur la pacienţii cu FE <45% şi VS dilatat (sau FE <35%), la pacienţii trataţi optim cu beta-blocant şi antialdosteronic. De asemenea, se indică pentru a reduce riscul de spitalizare în IC şi de deces prematur la pacienţii cu FE <45% şi VS dilatat (sau FE <35%), cu simptome persistente (clasele NYHA II-IV) în ciuda terapiei cu beta-blocant, IECA (sau ARA), antialdosteronic.

Combinaţia este în general bine tolerată, printre efectele adverse descrise fiind hipotensiunea, cefaleea, greaţă şi rar artralgii, artrită, pleuropericardită, rash, febră (lupus indus medicamentos), apariţia de anticorpi antinucleari (datorate hidralazinei). Dozele variază de la: izosorbid dinitrat 20 mg/hidralazină 37,5 mg de două ori pe zi la 40 mg/75 mg de două ori pe zi[4].

• **Diureticele** sunt folosite pentru tratarea retenţiei hidrosaline, ameliorează dispneea şi edemele, îmbunătăţesc capacitatea de efort şi calitatea vieţii în ICC, fiind o medicaţie indispensabilă la pacientul cu ICC. Efectul pe morbi- mortalitate nu a fost studiat riguros, pe grupuri mari de pacienţi. Diureticele de ansă au un efect diuretic mai intens, dar de scurtă durată, fiind cele preferate în terapia IC. Se pot folosi de asemenea diureticele tiazidice cu efect mai blând şi durată mai lungă[3]. Efectele adverse potenţiale sunt: hipotensiunea arterială (la doze mari) care antrenează hipoperfuzie şi disfuncţie renală, dezechilibre electrolitice (hipoNa, hipoK, hipoMg), dislipidemie, insulinorezistenţă, hiperuricemie. Principalii reprezentanţi ai clasei şi dozele recomandate sunt redate în tabelul 9.3.[3].

Tabelul 9.3. (după[3])

	Doza iniţială (mg)	**Doza obişnuită (mg)**
Diuretice de ansă		
Furosemid	40	40-240
Bumetanid	0,5-1	1-5
Torasemid	5-10	10-20
Tiazidice		
Bendroflumetiazidă	2,5	2,5-10
Hidroclorotiazidă	25	12,5-100
Metalazonă	2,5	2,5-10
Indapamidă	2,5	2,5-5

• **Terapia anticoagulantă** orală este indicată numai la pacienţii cu ICC şi fibrilaţie atrială pentru prevenirea accidentelor tromboembolice, la pacienţii cu antecedente personale tromboembolice sau cu trombi intracavitari[3].



6.3 Terapia farmacologică în ICC cu fracţie de ejecţie păstrată (IC diastolică)

Nici o clasă terapeutică nu a obţinut o reducere a morbi-mortalităţii în această formă de insuficienţă cardiacă. Se indică terapia corectă a hipertensiunii arteriale, a bolii coronare şi controlul frecvenţei cardiace la pacienţii cu fibrilaţie atrială, principalele patologii care pot duce la această formă de IC[3]. Diureticele ameliorează dispneea şi edemele, dovedindu-se o medicaţie utilă. Unele calciu blocante (verapamil) au produs ameliorare simptomatică. Calciu blocantele (verapamil şi diltiazem) se pot folosi alături de beta-blocante pentru controlul frecvenţei cardiace la pacienţii cu ICC cu FE păstrată în fibrilaţie atrială[3].

6.4 Terapia intervenţională în ICC cu fracţie de ejecţie redusă

Aproape jumătate din decesele la pacienţii cu ICC (mai ales la cei cu simptome mai uşoare - clasele II-III NYHA) se produc prin tulburări de ritm ventriculare. Terapia care antagonizează activarea neuroendocrină specifică bolii (beta-blocante, IECA sau ARA, antialdosteronice) produce o reducere semnificativă a morţii subite la aceşti pacienţi, dar riscul aritmie persistă[3]. **Implantarea unui defibrilator cardiac** (ICD) a produs o reducere spectaculoasă a mortalităţii aritmice în ICC- o reducere a riscului relativ de deces cu 23-31% suplimentar faţă de medicaţie[3]. Astfel recomandările principale ale utilizării ICD în ICC sunt:

- în **prevenţia secundară** pentru a reduce riscul de moarte subită la pacienţii cu aritmii ventriculare (tahicardii ventriculare, fibrilaţie ventriculară) care au produs instabilitate hemodinamică, pacienţi cu speranţă de supravieţuire peste 1 an cu un status funcţional bun,
- în **prevenţia primară** pentru a reduce riscul de moarte subită la pacienţii cu ICC în clasele NYHA II-III, cu FE <35% în ciuda terapiei optime farmacologice de peste 3 luni, la pacienţii cu speranţă de supravieţuire peste 1 an cu un status funcţional bun[3].

Un procent semnificativ de pacienţi cu ICC prezintă un complex QRS larg >120 ms, marker al unei tulburări de conducere inter- şi intraventriculare, ce se traduce mecanic printr-un disincronism al contracţiei pereţilor VS, scăderea eficienţei contractile şi apariţia insuficienţei mitrale funcţionale[5]. Discronismul contracţiei VS poate exista şi la pacienţii cu durata normală a QRS[5]. **Terapia de resincronizare cardiacă** (CRT) este termenul aplicat unei intervenţii care restabileşte contracţia sincronă a peretelui lateral al VS şi a septului interventricular, într-o încercare de a îmbunătăţi eficienţa contracţiei VS şi clasa funcţională[7]. Termenul se referă la o stimulare biventriculară[7]. Metoda testată în studii populaţionale determină o îmbunătăţire a capacităţii de efort, scade clasa NYHA şi ameliorează calitatea vieţii[3]. Morfologic CRT se însoţeşte de scăderea diametrelor VS (revers remodelarea VS), creşterea uşoară a FE, reducerea insuficienţei mitrale, efecte care apar precoce de la 3 luni de terapie. Mortalitatea de orice cauză şi spitalizările pentru IC au fost reduse cu un procent de 35-40%[3].

- Terapia de resincronizare este recomandată pacienţilor în RS cu ICC şi simptome severe (clase-Le III-IV NYHA) în ciuda unei terapii farmacologice adecvate, cu aspect de BRS şi durata QRS >120 ms, cu FE <35%, cu speranţă de supravieţuire de minim 1 an cu un status funcţional bun, terapia reducând spitalizările legate de IC şi riscul de deces prematur[3].



- Resincronizarea este de asemenea indicată pacienţilor în clasele III-IV NYHA cu FE <35%, cu durata QRS >150 ms, indiferent de morfologia QRS pentru acelaşi beneficiu[3].

- Pacienţii cu simptome mai uşoare - clasa II NYHA cu BRS şi durata >30 ms sau durata QRS >150 ms indiferent de morfologia QRS, cu FE <30%, necesită CRT[3].

- Pacienţii cu IC în clasele III-IV NYHA, cu FE <35%, indiferent de durata QRS care au nevoie de cardiostimulare pot beneficia de terapia de resincronizare deoarece o stimulare univentriculară în ventriculul drept agravează în timp disfuncţia VS şi accelerează evoluţia insuficienţei cardiace[3].

Revascularizarea miocardică la pacienţii cu stenoze coronariene semnificative şi cu miocard viabil îmbunătăţeşte funcţia ventriculară şi ameliorează prognosticul. Se recomandă revascularizarea prin by-pass la categorii speciale de pacienţi (pentru efect prognostic): cei cu angină pectorală care au stenoză semnificativă a trunchiului coronar stâng, sau leziuni bivasculare sau trivasculare incluzând stenoză a arterei descendente anterioare pentru reducerea riscului de deces prematur şi de spitalizare pentru cauze cardiovasculare[3]. Tehnica de reconstrucţie ventriculară (la pacientul cu infarct miocardic vechi) în care se îndepărtează ţesutul cicatriceal cu scopul de a recrea o formă fiziologică a VS nu este recomandată în prezent[3]. La pacienţii cu valvulopatii aortice sau mitrale se recomandă **înlocuirea valvei** sau repararea/plastia valvei (în valvulopatiile mitrale, în special în insuficienţa mitrală) pentru valvulopatii severe, dacă pacienţii au simptome de insuficienţă cardiacă sau investigaţiile imagistice identifică disfuncţia de VS (FE <50%) sau creşterea diametrelor VS peste valorile normale, de preferat înainte ca FE să scadă sub 30% sau să apară o dilatare excesivă a VS[3]. La valori ale FE <30% mortalitatea perioperatorie este crescută. La pacienţii cu risc operator mare există posibilitatea unor intervenţii percutane ex. protezare transcateter a valvei aortice în cazul stenozei aortice severe şi intervenţie percutană "edge to edge" de apropiere a cuspelor mitrale în insuficienţa mitrală funcţională severă[3]. **Transplantul cardiac** este intervenţia salvatoare în stadiul avansat al ICC, ce nu a răspuns adecvat la terapia corectă, efectuat înaintea apariţiei disfuncţiei severe a diferitelor organe datorate hipoperfuziei şi în lipsa unor comorbidităţi semnificative[3]. Ameliorează calitatea vieţii, creşte supravieţuirea însă este grevat de complicaţiile terapiei imunosupresive, de riscul rejetului şi al unei afectări coronare specifice[5]. **Dispozitivele de asistare mecanică circulatorie** sunt pompe care preiau funcţia unui ventricul sau a ambilor ventriculi, sunt destinate susţinerii circulaţiei pe o perioadă limitată de timp în aşteptarea recuperării funcţiei VS sau a transplantului şi uneori ca terapie definitivă[3, 5]. Durabilitatea lor este o problemă alături de complicaţiile posibile: episoade tromboembolice, sângerări, infecţii, malfuncţie.

Bibliografie

1. Ginghină C., Insuficienţa cardiacă cronică, Mic tratat de cardiologie, p. 593-607, Editura Academiei Române.

2. Bruckner I.I., Insuficienţa cardiacă, p. 149-201, Medicina Internă, volum II, Editura Medicală Bucureşti, 1999.



3. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 2012 The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.
4. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, 2008 The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM).
5. Muşetescu R., Ionescu D.-D, Insuficienţa cardiacă, p. 137-181, Cardiologie volumul II, Editura Medicală Universitară Craiova, 2010.
6. Mann D.L., Pathophysiology of heart failure, p 541-561, from Braunwald's Heart Disease, a text-book of cardiovascular medicine, 8th edition, Saunders Elsevier.
7. Haye D.L., Zipes D.P., Cardiac pacemakers and cardioverter- defibrillators, p 834, Braunwald's heart disease, a textbook of cardiovascular medicine, 8th edition, Saunders Elsevier.

9.2 INSUFICIENȚA CARDIACĂ ACUTĂ

Octavian Istrătoaie, Ionuț Donoiu

Definiţie

Insuficienţa cardiacă acută (ICA) este definită prin debutul rapid sau agravarea progresivă a simptomelor şi semnelor de insuficienţă cardiacă, care determină spitalizarea urgentă, neplanificată sau prezentarea la departamentul de urgenţă şi necesită intervenţie terapeutică imediată[1].

Se observă cele trei elemente care definesc ICA:

• debutul simptomelor şi semnelor este rapid, deşi uneori se poate desfăşura pe o perioadă mai lungă;
• simptome şi semne de insuficienţă cardiacă;
• severitate care determină necesitatea intervenţiei de urgenţă (spitalizarea).

Clasificare

Nu există o singură clasificare unitară a insuficienţei cardiace acute, dificultăţile de sistematizare fiind cauzate de însăşi heterogenitatea sindromului.

Un sistem de clasificare utilizat se bazează pe prezenţa istoricului de insuficienţă cardiacă sau disfuncţie cardiacă[2]. Dacă pacientul nu are un astfel de istoric se consideră insuficienţă cardiacă acută *de novo*, iar dacă pacientul are istoric de disfuncţie cardiacă se consideră ca fiind o decompensare acută a insuficienţei cardiace cronice.

Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie din 2008[3] descrie şase tablouri clinice care definesc ICA:

• Insuficienţă cardiacă acută decompensată (de novo sau ca decompensare a insuficienţei cardiace cronice), cu semne şi simptome de insuficienţă cardiacă acută, şi care nu îndeplinesc criteriile pentru şoc cardiogen, edem pulmonar sau criză hipertensivă.
• Edemul pulmonar acut, însoţit de detresă respiratorie severă, cu raluri pulmonare şi ortopnee, cu saturaţia O_2 <90% înainte de tratament.



• Insuficienţa cardiacă hipertensivă - semnele şi simptomele de insuficienţă cardiacă sunt însoţite de hipertensiune arterială cu funcţia ventriculului stâng relativ conservată, cu o radiografie toracică compatibilă cu edemul pulmonar acut.

• Şocul cardiogen - este definit prin persistenţa hipoperfuziei ţesuturilor indusă de insuficienţa cardiacă după corecţia pre-sarcinii. Nu există o definiţie clară a parametrilor hemodinamici, ceea ce explică diferenţele în prevalenţa şi rezultatele raportate în studii, dar şocul cardiogen este de obicei caracterizat de o presiune arterială scăzută (tensiunea arterială sistolică <90 mmHg sau o cădere de presiune arterială medie de peste 30 mmHg), şi/sau oligurie (<0,5 ml/kg/oră), cu o frecvenţă cardiacă >60 bpm cu sau fără dovezi de congestie. Există un continuum de la sindromul de debit cardiac scăzut la şoc cardiogen.

• Insuficienţa cardiacă dreaptă izolată se caracterizează prin sindromul de debit cardiac scăzut, cu creşterea presiunii venoase jugulare, hepatomegalie şi hipotensiune arterială.

• ICA asociată cu sindrom coronarian acut.

Primele trei situaţii sunt responsabile pentru aproximativ 90% din prezentările pacienţilor cu ICA.

Etiologie şi factori precipitanţi

ICA poate fi determinată de diferite cauze: ischemie, aritmii, disfuncţii valvulare, boli pericardice, creşterea presiunii de umplere sau a rezistenţei sistemice (Tabelul 9.4).

Tabel 9.4. Cauze şi factori precipitanţi ai insuficienţei cardiace acute

Boală cardiacă ischemică • sindroame coronariene acute • complicaţii mecanice ale infarctului • infarctul de ventricul drept ***Valvulare*** • stenoze valvulare • regurgitări valvulare • endocardită • disecţia de aortă ***Miopatii*** • cardiomiopatia postpartum • miocardita acută ***Hipertensiune/aritmii*** • hipertensiune • aritmii acute	***Tulburări circulatorii*** • septicemia • tireotoxicoză • anemia • şunturi • tamponada • embolia pulmonară ***Decompensarea insuficienţei cardiace cronice*** • lipsa aderenţei la tratament • supraîncărcarea volemică • infecţii (pneumonia) • leziuni cerebrovasculare • intervenţii chirurgicale • disfuncţia renală • astm bronşic, BPCO • abuz de droguri sau alcool

Numeroase alte cauze cardiace sau noncardiace pot precipita ICA. Dintre acestea merită amintite:

- creşterea postsarcinii datorită hipertensiunii sistemice sau pulmonare;
- creşterea presarcinii datorită încărcării de volum sau retenţiei hidrice;
- insuficienţa circulatorie care apare în situaţiile cu debit cardiac crescut (anemie, tireotoxicoză, infecţii).



Alte condiţii care pot precipita ICA sunt nerespectarea tratamentului igieno-dietetic şi medicamentos şi administrarea unor medicamente (cum ar fi antiinflamatoarele nonsteroidiene); de asemenea comorbidităţi ca insuficienţa renală şi bronhopneumopatia cronică obstructivă pot agrava insuficienţa cardiacă.

Tablou clinic

ICA este în general caracterizată de congestie pulmonară, deşi la unii pacienţi domină semnele de debit cardiac scăzut şi hipoperfuzie tisulară.

Edemul pulmonar acut cardiogen (EPAC)

Este cea mai dramatică formă a insuficienţei cardiace stângi. Poate fi determinat de disfuncţia sistolică sau diastolică a ventriculului stâng (VS), supraîncărcarea de volum a VS, obstrucţia tractului de ieşire a VS sau dificultatea golirii atriului stâng (ex. stenoza mitrală). Creşterea presiunii în atriul stâng şi la nivelul capilarului pulmonar conduce la apariţia edemului pulmonar cardiogen.

EPA apare atunci când transvazarea de lichid din sânge în spaţiul interstiţial depăşeşte întoarcerea lichidului în sânge şi drenajul limfatic al acestuia. Membrana alveolo- capilară este formată din 3 straturi: celulele endoteliului capilarului pulmonar, spaţiul interstiţial, epiteliul alveolar. În mod normal există un schimb continuu de lichid, coloizi şi solviţi între patul vascular şi interstiţiu (500 ml/zi). În EPA cardiogen apare o creştere semnificativă şi relativ rapidă a presiunii hidrostatice în capilarul pulmonar, determinând creşterea filtratului, care depăşeşte capacitatea limfaticelor de a-l drena. În felul acesta lichidul începe să se acumuleze în interstiţiu şi apoi în alveole, alterând procesul de hematoză.

Dispneea este simptomul principal, cu debut brusc şi accentuare progresivă, însoţită de anxietate extremă. Debutul se produce cel mai adesea noaptea, în somn. Pacientul este ortopneic, prezintă tuse cu expectoraţie rozată, este tahipneic (30-40 respiraţii/min). Respiraţia este zgomotoasă, cu zgomote de barbotaj intense, inspiratorii şi expiratorii, care se pot auzi de la distanţă. Se poate observa retracţia inspiratorie a spaţiilor inter- costale şi a fosei supraclaviculare (tiraj), care reflectă presiunile intrapleurale negative mari, necesare pentru realizarea inspirului. Pacientul prezintă transpiraţii profuze, tegumentele fiind reci, cianotice, datorită debitului cardiac scăzut şi a suprastimulării simpatice.

Auscultaţia este caracterizată de ronhusuri, wheezing şi raluri crepitante fine şi subcrepitante care apar iniţial la baza plămânului şi se extind spre apex, dacă EPA se agravează. Se pot asocia raluri bronşice, în special sibilante şi alte semne de bronhospasm.

Dacă EPA regresează, ralurile coboară, rămânând doar bazai, putând chiar dispărea în 6-12 ore. Auscultaţia cardiacă este dificilă datorită zgomotelor respiratorii, dar frecvent se pot auzi zgomotul 3 şi întărirea componentei pulmonare a zgomotului 2. Tensiunea arterială este în general crescută, datorită creşterii activităţii simpatice. Dacă evoluţia este favorabilă, simptomatologia respiratorie şi cardiovasculară se remite mai lent decât s-a instalat (uneori chiar peste 24 ore). În cazul evoluţiei nefavorabile apare bronhoplegia, se degradează starea hemodinamică, cu scăderea tensiunii arteriale, se accentuează dezechilibrul acido-bazic (hipoxemie şi hipercapnie), se alterează starea de conştienţă până la comă. Decesul se poate produce prin şoc cardiogen sau insuficienţă respiratorie acută.



Şocul cardiogen

Este un sindrom ce grupează simptome şi semne datorate hipoperfuziei periferice prelungite, după corectarea presarcinii şi a aritmiilor cardiace majore.

Tipic şocul cardiogen (ŞC) este caracterizat de:

- tensiunea arterială sistolică mai mică de 90 mmHg (unii autori menţionează şi reducerea TA medii cu mai mult de 30 mmHg faţă de condiţiile bazale);
- anurie sau oligurie exprimată prin reducerea debitului urinar sub 20 ml/oră;
- indexul cardiac (debitul cardiac/suprafaţa corporală) mai mic sau egal cu 1,8 $l/min/m^2$.

Cea mai frecventă cauză a ŞC este infarctul miocardic acut şi apare datorită pierderii unei mase miocardice mari, ce depăşeşte 40% din ventriculul stâng.

Este o stare foarte gravă, care trebuie recunoscută şi tratată prompt. Tegumentele sunt reci, cu transpiraţii profuze, putând fi prezentă şi cianoza periferică/centrală. Pacientul este anuric/oliguric, tahicardic, tahipneic, cu manifestări neurologice: convulsii, alterarea conştienţei, agitaţie. Pulsul este slab, filiform, abia perceptibil, TA este sub 90 mmHg.

Diagnosticul diferenţial se face cu celelalte tipuri de şoc: posthemoragic, anafilactic, hipovolemic, septicemie.

În evoluţia şocului cardiogen pot apărea complicaţii:

- neurologice (accidente vasculare trombotice sau hemoragice);
- renale (insuficienţă renală acută);
- digestive (hemoragie digestivă prin ulcer de stres, infarcte mezenterice);
- hepatice (insuficienţă hepatică);
- tulburări hidro-electrolitice şi acido-bazice (acidoză, hipoxemie).

Şocul cardiogen reprezintă de fapt un continuum al severităţii de la sindromul de debit cardiac scăzut până la şocul cardiogen sever, caracteristica comună fiind hipo- perfuzia tisulară.

Diagnosticul paraclinic

Investigaţiile paraclinice sunt complementare evaluării clinice şi trebuie ghidate de urgenţa instituirii tratamentului[4].

Electrocardiograma. Trebuie efectuată la toţi pacienţii cu ICA, uneori evidenţiind chiar etiologia. Se pot obţine informaţii despre alura ventriculară, ritmul cardiac şi diferitele tulburări de ritm şi conducere. Se pot decela modificări ischemice, sugestive pentru sindroamele coronariene acute cu sau fără supradenivelare de segment ST. Uneori se găsesc unde Q, ca o dovadă a unui infarct miocardic în antecedente. De asemenea, pot fi întâlnite hipertrofii ventriculare, interval QT lung şi alte anomalii electrocardiografice. Pacienţii trebuie monitorizaţi ECG pentru a surprinde în dinamică diferitele modificări. Rareori ECG este normală la pacienţii cu ICA.

Radiografia cord-pulmon. Se poate evidenţia cardiomegalie, congestie pulmonară (hiluri mari, imprecis conturate, redistribuţia fluxului în zonele superioare, desen peri- vascular accentuat în special perihilar şi în câmpurile medii şi inferioare, voalarea câmpurilor pulmonare, modificări infiltrative perihilar în aripi de fluture.

Analiza gazelor sanguine permite evaluarea oxigenării (pO_2), a funcţiei respiratorii (pCO_2), precum şi echilibrul acido-bazic (pH-ul), şi ar trebui să fie efectuată la



toţi pacienţii cu detresă respiratorie severă. Acidoza datorită hipoperfuziei tisulare sau retenţiei de CO_2 este asociată cu un prognostic negativ. Puls-oximetria non-invazivă poate înlocui analiza gazelor sanguine, dar nu furnizează informaţii cu privire la pCO_2 sau echilibrul acido-bazic.

Ecocardiografia este esenţială pentru evaluarea modificărilor funcţionale şi structurale care stau la baza sau sunt asociate cu ICA. Toţi pacienţii cu ICA ar trebui să fie evaluaţi cât mai repede posibil, rezultatul putând ghida atitudinea terapeutică. Este necesară evaluarea funcţiei sistolice ventriculare regionale şi globale, funcţiei diastoli- ce, structura şi funcţia valvulară, patologia pericardică, complicaţiile mecanice ale infarctului miocardic acut.

Evaluarea biologică include hemoleucograma completă, sodiul seric, potasiul seric, ureea, creatinina, glicemia, albumina, enzimele hepatice şi INR. O creştere mică a troponinei poate fi observată la pacienţii cu ICA fără SCA.

Peptidul natriuretic tip B (BNP) şi NT-proBNP au o valoare predictivă negativă pentru excluderea IC rezonabilă, deşi dovezile pentru aceasta nu sunt la fel de extinse ca în cazul IC cronice. Nu există un consens în ceea ce priveşte valorile de referinţă ale BNP sau NT-proBNP în ICA.

Măsurarea presiunii blocate din artera pulmonară, cu ajutorul cateterului Swan- Ganz, demonstrează originea cardiogenă a EPA dacă presiunea este mai mare de 25 mmHg.

Inserarea unui cateter în artera pulmonară pentru diagnosticul de ICA nu este de obicei necesară, dar poate fi utilă pentru distingerea între un mecanism cardiogen şi non-cardiogen la pacienţii cu boli complexe, concomitente, cardiace şi pulmonare. De asemenea, poate fi utilă la pacienţii instabili hemodinamic care nu răspund la tratamentul standard.

Tratament

Tratamentul EPA cardiogen implică manevre rapid instituite precoce din serviciul de ambulanţă prin realizarea unui abord venos periferic sau de preferat central, ulterior internare într-o unitate de terapie intensivă şi monitorizarea ECG, a presiunii arteriale, diurezei, frecvenţei respiratorii şi saturaţiei în oxigen. Obiectivele imediate ale tratamentului sunt creşterea aportului de oxigen, ameliorarea simptomelor, reducerea impactului hemodinamic, creşterea gradului perfuziei miocardice, cerebrale şi renale.

Oxigenoterapia la pacienţii hipoxici urmăreşte obţinerea unei saturaţii a 0_2 (Sa0_2) >90%, prin administrare pe sondă nazală sau ventilaţie asistată pe balon, acestea nefiind inferioare intubaţiei oro-traheale. Saturaţia O_2 evaluează raportul dintre aportul şi consumul de oxigen, eficienţa tratamentului diuretic, vasodilatator şi inotrop, având valoare prognostică a supravieţuirii pe termen scurt în cazul pacienţilor cu edem pulmonar acut sau şoc cardiogen.

Tratamentul farmacologic

I. Diureticul de ansă cel mai folosit pentru reducerea dispneei şi producerea unei venodilataţii imediate este furosemidul, iniţial în doză de 20-40 mg iv sau în perfuzie continuă, doza maximă recomandată fiind de 100 mg în primele 6 ore şi 240 mg în prima zi. Nu există un consens privind modul de administrare sau dozele, aceastea realizându-se prin tatonare în funcţie de gradul remisiei congestiei pulmonare, al funcţiei renale sau valorile ionogramei serice. Monitorizarea diurezei se face după montarea unei



sonde urinare. La pacienţii cu TAS sub 90 mmHg, cu hiposodemie severă sau acido- ză, dozele se reduc cu prudenţă şi monitorizate permanent. Torasemidul la doze de 10- 40 mg i.v. are absorbţie superioară furosemidului, iar bumetanidul este de 40 de ori mai potent decât furosemidul dar fiind sub formă de comprimate nu se adminstrează în urgenţe.

Asocierea antagoniştilor de aldosteron - spironolactonă 25-100 mg sau eplerenonă 25-50 mg p.o. este recomandată în special în edemul pulmonar de cauză coronariană.

Asocierea diureticelor tiazidice - hidroclorotiazidă 25-50 mg, bendroflumetiazidă p.o. sau tiazid-like gen metolazona, deşi are o eficienţă superioară şi mai puţine efecte secundare nu este recomandată decît în cazurile cu edeme periferice preexistente, ascită sau cînd se cunoaşte sau se constată o rezistenţă la diureticele de ansă.

II. *Vasodilatatoarele* sunt recomandate pacienţilor cu TA sistolică >110 mmHg şi pot fi folosite cu precauţie la pacienţii cu TA între 90 şi 110 mmHg sau la cei cu stenoze valvulare. Beneficiul maxim este la hipertensivi unde reduc eficient presarcina şi postsarcina, cresc debitul bătaie dar nu ameliorează semnificativ dispneea sau prognosticul acestor pacienţi.

Nitraţii reprezentaţi de nitroglicerină, isosorbid dinitratul, nitroprusiatul de sodiu şi neseritidul produc vasodilataţie prin creşterea GMPc intracelular, venodilataţie cu scăderea presiunii venoase pulmonare şi a presiunii de umplere ventriculare ameliorând astfel congestia pulmonară, efect prezent de la doze mici de nitroglicerină. Arteriolodilataţia cu reducerea postsarcinii şi creşterea debitului cardiac, se produce la doze mari de nitroglicerină.

Nitroglicerina se administrează în perfuzie continuă începând cu doza de 10-20 pg/min şi crescând cu 5-10 pg/min până la 200 pg/min, sub controlul TA, pentru a evita hipotensiunea şi hipoperfuzia tisulară ce pot creşte mortalitatea. Cefaleea şi tahifilaxia sunt efecte adverse care necesită oprirea medicaţiei timp de 24-48 ore.

Inhibitorii de enzimă de conversie pot suplini prin administrare intravenoasă efectul nitraţilor în cazul prezenţei efectelor adverse menţionate, la pacientul cu valori tensionale greu controlabile, dozele de enalapril de 1,25-2,5 mg fiind de obicei suficiente. Administrarea per os este recomandată după stabilizarea pacientului cu insuficienţă cardiacă acută.

III. *Medicamente inotrop pozitive.* Dobutamina este indicată la pacienţii cu EPA cardiogen şi debit cardiac scăzut, cu TAS <85-90 mmHg. Prin stimularea receptorilor beta-1 are efect inotrop şi cronotop pozitiv şi creşte discret perfuzia renală. Se începe cu doza de 2-3 pg/kg/min, care pot ajunge până la 20 pg/kg/min, în perfuzie continuă, cu monitorizarea TA. Oprirea bruscă a dobutaminei poate determina rebound, de aceea se recomandă micşorarea progresivă a dozelor.

IV. *Heparinele cu greutate moleculară redusă* sunt obligatorii la pacientul cu indicaţie de anticoagulare, pentru prevenţia episoadelor de tromboembolism pulmonar sau reducerea riscului de tromboză venoasă profundă.

V Digitala se administrează în edemul pulmonar cardiogen pentru controlul frecvenţei cardiace la pacientul cu fibrilaţie atrială, în funcţie de valorile ionogramei serice şi ale funcţiei renale.

VI. Morfina 2-3 mg i.v. combate anxietatea şi durerea precordială intensă. Sunt contraindicate în hipotensiunea arterială, bradicardie, bloc atrioventricular avansat, iar dozele mari pot produce depresie respiratorie în special la vîrstnici.



Tratamentul şocului cardiogen

Tratamentul nonfarmacologic. Dispozitivele mecanice[5] sunt folosite în şocul cardiogen ca suport hemodinamic în scopul creşterii debitului cardiac şi a indexului cardiac, a presiunii arteriale şi reducerea presiunii capilare pulmonare, efect superior comparativ cu al balonului de contrapulsaţie intraaortică. Prin efectele hemodinamice superioare, cu mortalitate şi rată de sîngerare la 30 de zile mai mică comparativ cu balonul de contrapulsaţie intra-aortică dispozitivele de asistare ventriculară pot fi prima alegere în tratamentul mecanic al şocului cardiogen.

Thoratec este un dispozitiv complex de asistenţă mecanică uni- sau biventriculară extracorporeală, iar *Tandemheart* un suport intraventricular stâng percutan montat la nivelul arterei femurale, ambele utilizate la pacienţii în şoc sau cu insuficienţă cardiacă refractară la tratamentul convenţional, care au indicaţie de transplant cardiac sau de revascularizaţie miocardică, durata maximă de utilizare fiind de 14 zile. Suportul hemodinamic parţial *Synergy Pocket Micropump* la nivel subclavicular şi *Impella 2,5* (pompa axială ventriculară stângă pe valva aortă) permit stabilizarea precoce a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă acută, ameliorând rata de supravieţuire la 30 de zile, prin creşterea debitului cardiac, a presiunii diastolice în artera pulmonară, a presiunii arteriale medii, creşterea volumelor respiratorii maxime şi scăderea în dinamică a NTproBNP, marker al decompensării insuficienţei cardiace. *Balonul de contrapulsaţie intraaortică* este de rutină în şocul cardiogen secundar IMA, crescând fluxul coronarian, perfuzia organelor vitale şi menţine patenţa arterei responsabile, atunci cînd tratamentul medicamentos a eşuat. Nu există diferenţe privind mortalitatea la 30 zile, ameliorarea funcţiei renale sau prevenirea acidozei comparativ cu terapia standard[6].

Tratamentul medicamentos inotrop pozitiv şi vasopresor[7] restaurează rapid debitul cardiac, cerebral, renal şi perfuzia periferică, cu efecte benefice pe termen scurt prin creşterea perfuziei tisulare şi reducerea congestiei care permit stabilizarea pacienţilor până la montarea dispozitivelor de suport circulator sau realizarea transplantului cardiac, dar cu efecte negative pe termen lung prin injurie miocardică şi creşterea mortalităţii[8].

Dobutamina are efect inotrop şi cronotop pozitiv prin stimularea receptorilor beta-1, efect dependent de doză. Creşte debitul cardiac şi discret perfuzia renală sub perfuzie continuă începând cu 2-3 pg/kg/min, până la 20 pg/kg/min la pacienţi cu TAS <85 mmHg. Se va evita oprirea bruscă a dobutaminei, recomandându-se micşorarea progresivă a dozelor.

Dopamina creşte contractilitatea miocardică şi debitul cardiac prin stimularea receptorilor beta adrenergici, în perfuzie continuă cu 3-5 pg/kg/min stimulează receptorii dopaminergici cu efect inotrop pozitiv, iar dozele vasopresoare de 10-20 pg/kg/min deşi cresc TA sistolică, produc tahiaritmii şi vasoconstricţie sistemică ulterioară. Efectele alfa adrenergice cresc tonusul vascular, dar scad debitul local şi fluxul cutanat, renal şi splanhnic. Dozele renale sub 3 pg/kg/min stimulează diureza ameliorând funcţia renală în sindromul cardiorenal. Când depozitele de catecolamine sunt epuizate, dopamina devine ineficientă să producă acest efect, cedând locul adrenalinei şi noradrenalinei.

Norepinefrina stocată în terminaţiile nervoase simpatice, este un agent endogen cu efecte α-1 adrenergic vasoconstrictoare şi (β-1 adrenergic agoniste ce menţine fluxul sanguin la nivel splanhnic. Nu este un medicament de primă intenţie, fiind recomandat



pacienţilor cu şoc cardiogen, care prezintă TAS <85 mmHg şi hipoperfuzie tisulară, în ciuda tratamentului cu agenţi inotropi pozitivi şi corecţie volumică. Perfuzia continuă lentă 0,2-1 µg/kg/minut şi trebuie oprită cât mai curând posibil, datorită creşterii rezistenţei vasculare periferice cu vasoconstricţie. Creşte fluxul urinar şi clearanceul la crea- tinină după 24 ore.

Epinefrina se administrează sub formă de perfuzie lentă 0,05-0,5 µg/kg/minut în formele rezistente sau bolus de 1 mg la debutul resuscitării şi repetat la fiecare 3- 5 minute. Prin efectul (3-2 adrenergic poate genera hiperglicemie, acidoza, tahiaritmii severe.

Milrinona este un inhibitor de fosfodiesterază, care împiedică degradarea AMPc, având efecte inotrop pozitiv şi de vasodilataţie periferică. Creşte astfel debitul cardiac şi scade presiunea pulmonară, rezistenţa vasculară sistemică şi pulmonară la doze de 25-75 pg/kg corp în bolus de 10-20 minute, urmat de perfuzie continuă cu 0,375-0,75 pg/kg/minut. Efectele secundare includ hipotensiunea severă greu reductibilă, aritmiile atriale şi ventriculare. *Enoximona* produce mai puţine efecte adverse după administrare în bolus de 0,25-0,75 µg/kg/ timp de 10 minute, urmat de perfuzie continuă 24 ore la un ritm de 1,25-7,5 pg/kg/minut funcţie de rezultate.

Antagoniştii de vasopresină reprezentaţi de tolvaptan, antagonizează selectiv receptorii V2. Se administrează oral ameliorând simptomele prin creşterea presiunii arteriale fără tahicardie reflexă, determinând şi o scădere semnificativă în greutate, fiind de elecţie în şocul septic asociat celui cardiogen.

Piruvatul administrat în perfuzie i.v. sau intracoronarian concomitent cu catecol-aminele vasopresoare şi balonul de contrapulsaţie aortică creşte rapid în 30 de minute presiunea arterială medie, volumul bătaie şi indexul cardiac în timp ce frecvenţa cardiacă nu se modifică semnificativ, efectele fiind reversibile în 10 minute de la sistarea tratamentului.

Levosimendanul este un calciu sensibilizant şi vasodilatator prin deschiderea canalelor de K^+ dependente de ATP-ul ciclic. Eficacitatea se măsoară prin creşterea contrac- tilităţii şi a fracţiei de ejecţie a VS, renunţarea la suportul inotrop sau circulator şi reducerea nivelului BNP plasmatic după 7 zile de tratament. Se administrează iniţial în bolus i.v. 12 mg/kg lent în 10 minute, apoi în perfuzie continuă 0,05 mg/kg - 2 mg/kg chiar la pacienţi sub tratament cu beta-blocante fiind independent de stimularea beta- adrenergică.

Cardioversia electrică se adresează tahiaritmiilor atriale sau ventriculare acute cu impact hemodinamic clasă III sau IV. Bradicardiile extreme, blocurile atrio-ventriculare sau existenţa unui fenomen de QT lung cu episoade recurente de torsadă de vârfuri sau FiV, necesită cardiostimulare temporară tip VVI, prin abord al venei femurale sau subclavie.

Angioplastia primară coronariană este de elecţie în şocul cardiogen complicaţia infarctului miocardic cu supradenivelare de segment ST, non-STEMI sau consecutiv apariţiei unui bloc complet de ramură stângă pe ECG. *Trombofibrinoliza* se efectuează dacă angioplastia primară sau by-passul aorto-coronarian nu pot fi efectuate în primele 2-24 de ore, pentru limitarea mărimii necrozei miocardice şi prevenirea morţii subite. Rata de deces a scăzut prin utilizarea angioplastiei în dauna by-passului aorto-coronarian în infarctul miocardic complicat cu şoc cardiogen, dar rămîne la un procent de



peste 50%, jumătate din decese survenind în primele 48 de ore, cu un maxim în rândul populaţiei peste 75 ani[9].

Inhibarea plachetară se face obligatoriu cu clopidogrel 75-600 mg dar a fost mai puţin eficientă la pacienţii cu STEMI şi şoc cardiogen, comparativ cu ticagrelor 150 mg sau prasugrel 60 mg.

Tonicardiacele digitalice sunt utile doar pentru reducerea frecvenţei ventriculare rapide la pacienţii cu fibrilaţie atrială. Cardioversia electrică sau chimică cu amiodaronă a unei FiA se face doar la cele apărute sub 48 de ore, după eliminarea suspiciunii de trombi intracavitari prin examinarea ecografică transesofagiană. *Anticoagularea orală* este obligatorie în cazul diagnosticului unei aritmii sau unei alte cauze procoagulante.

Bibliografie

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.Eur J Heart Fail. 2012 Aug;14(8):803-69.
2. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005 Feb;26(4):384-416.
3. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J. 2008 Oct;29(19):2388-442.
4. Teerlink JR. Diagnosis and management of acute heart failure. In: Braunwald's Heart disease. 8th edition, Saunders 2008, pp 583-606.
5. Tallaj J, Cadeiras M. Mechanical rescue of the heart in Schock. Journal of Am. College of Cardiology. 2011, vol.57, 6, 697-699.
6. Kar B, Gregoric ID, Basra SS, Idelchik GM, Loyalka P. The Percutaneous ventricular assistance device in severe refractory Cardiogenic Shock. Journal of Am. College of Cardiology 2011, vol.57, 688-696.
7. Gheorghiade M, Pang PS, O'Connor CM, Prasad K, McMurray J, Teerlink JR, Fiuzat M, Sabbah H, Komajda M. Clinical development of pharmacologic agents for acute heart failure syndromes: a proposal for a mechanistic translational phase. Am Heart J. 2011 Feb;161(2):224-32.
8. Levy JH. Treating Shock - Old Drugs - New Ideas. New Engl J Med 2010; vol. 362:841-843.
9. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS. NRMI Investigators.Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. JAMA. 2005 Jul 27;294(4):448-54.



10. CARDIOMIOPATIILE

Cristina Florescu

Definiţia şi clasificarea cardiomiopatiilor

Cardiomiopatiile sunt un grup heterogen de boli caracterizate prin afectarea primară sau predominantă a miocardului, de etiologie variată. Prima definiţie a cardiomiopatiilor a fost dată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) în 1980: “boli ale muşchiului cardiac de cauză necunoscută”. În 1995, OMS şi Societatea şi Federaţia Internaţională de Cardiologie (ISFC) au formulat o nouă definiţie şi clasificare. Cardiomiopatiile erau definite ca “boli ale miocardului asociate cu disfuncţie cardiacă” şi au fost împărţite în 5 tipuri: 1. Cardiomiopatii dilatative. 2. Cardiomiopatii hiper- trofice. 3. Cardiomiopatii restrictive. 4. Cardiomiopatia aritmogenă a ventriculului drept şi 5. Cardiomiopatii neclasificate[1].

Mai recent au apărut alte 2 documente ştiinţifice privind definiţia şi clasificarea cardiomiopatiilor elaborate de American Heart Association (AHA) în 2006 şi de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) în 2008. Conform AHA, cardiomiopatiile sunt un grup heterogen de boli ale miocardului asociate cu disfuncţie mecanică şi/sau electrică şi care de obicei (dar nu întotdeauna) asociază hipertrofie ventriculară sau dilataţie, având cauze variate, dar frecvent genetice. Cardiomiopatiile sunt fie limitate la cord, fie sunt o parte a unor boli sistemice generalizate. Ele duc frecvent la deces cardiovascular sau la insuficienţă cardiacă progresivă[2]. Conform ESC, cardiomiopatia este o boală a muşchiului cardiac în care miocardul este anormal structural şi funcţional, fiind exclusă disfuncţia ventriculară stângă dată de boala coronariană, HTA, valvulopatii, cardiopatiile congenitale[3]. Clasificarea cardiomiopatiilor este orientată clinic şi se bazează pe fenotipurile morfologice şi funcţionale precum şi pe formele familiale/genetice şi nonfamiliale/nongenetice.

Cardiomiopatia dilatativă

Este o boală miocardică definită prin dilataţia ventriculului stâng (VS) şi disfuncţie sistolică. În prezent se acceptă drept criterii de diagnostic: diametrul tele- diastolic al VS (DTDVS) >2,7 cm/m^2 suprafaţă corporală, fracţia de ejecţie (FE) a VS <45% (determinată ecocardiografic, radionuclear sau angiografic) şi/sau fracţia de scurtare (FS) <25%[4].

Cardiomiopatia dilatativă este considerată idiopatică sau primară dacă se exclud numeroase condiţii patologice care produc leziune miocardică şi evoluează cu dilataţie cardiacă şi disfuncţie contractilă, formele secundare având cauze identificate.

Cauze cunoscute de cardiomiopatie dilatativă sunt: cardiomiopatia ischemică, cardiomiopatia din HTA, miocardita (virală, bacteriană, dată de Rickettsii, fungi, paraziţi), boli infiltrative miocardice (amiloidoză, sarcoidoză, hemocromatoză), boli de colagen (LES, sclerodermie, PAN, dermato/polimiozita), toxice (alcool, cocaină, cobalt), medi-



camente (chimioterapice, antiretrovirale), deficienţe nutriţionale, boli neuromusculare (distrofia Duchenne, distrofia miotonică, ataxia Friedreich)[5].

Etiopatogenia cardiomiopatiei dilatative idiopatice. în prezent sunt luate în consideraţie 3 aspecte etiopatogenice:

1. Cardiomiopatia diîatativă familială este forma de boală cea mai frecventă, peste 25% din cazurile considerate idiopatice. Este definită ca fiind familială când este diagnosticată la cel puţin 2 persoane înrudite dintr-o familie. Este o afecţiune genetic heterogenă, fiind identificate multiple defecte genetice care includ mutaţii ale genelor care codifică proteinele citoscheletice - desmina, distrofina, laminina A/C, delta-sarcoglicanul, beta-sarcoglicanul şi metavinculina; de asemenea mutaţii ale altor gene ce codifică proteinele sarcomerice ca lanţul greu al beta-miozinei, proteinei C de legare a miozinei, actinei, alfa-tropomiozinei şi troponinelor cardiace T şi C. Au fost identificate şi mutaţii ale genelor ce codifică alte proteine sarcomerice - proteinele discului Z sau la nivelul genelor ce codifică sinteza fosfolambanului, tafazinei[6].

Există mai multe forme: autosomal-dominantă pură, cea mai frecventă, la peste 50% din cazuri, forma autosomal-dominantă care se asociază cu tulburări de conducere, forma autosomal-recesivă, rară, forma autosomal-dominantă care asociază miopatie scheletică subclinică, forma cu transmitere legată de cromozomul X[5].

2. Cardiomiopatia dilatativă idiopatică, urmare a unei miocardite virale incomplet vindecate. Virusuri care pot afecta miocardul sunt virusurile *Coxsackie,* adenovirusurile, *ECHO*-virusurile, *influenza* virusurile, citomegalovirusurile, virusul imunodeficienţei umane (HIV).

3. Ipoteza autoimună: au fost identificate numeroase anomalii ale imunităţii umorale şi celulare. Este susţinută de existenţa anticorpilor circulanţi antimiocard orientaţi împotriva unor variate antigene: lanţuri grele de miozină, beta 1-adrenoreceptori, receptorii asociaţi proteinei G precum receptorii colinergici muscarinici, proteinele mitocon- driale, miozina, actina, tubulina, proteinele de şoc termic, ATP-aza reticulului sarcoplasmic, troponinele. S-a demonstrat în probele prelevate prin biopsie miocardică expresia inadecvată a moleculelor sistemului MHC clasa II[6].

Morfopatologie

La examenul macroscopic se evidenţiază dilatarea celor 4 cavităţi cardiace. Valvele cardiace sunt normale, sunt frecvent întâlniţi trombii intracavitari (în special la apexul VS). Arterele coronare sunt, de obicei, normale. Examenul microscopic, histologic evidenţiază arii extinse de fibroză interstiţială şi perivasculară, interesând în special regiunea subendocardică a VS. Ocazional există mici arii de necroză şi infiltrat celular. Sunt întâlnite variaţii marcate de mărime a miocitelor[5].

Fiziopatologie

Datorită insuficienţei contractile a fibrei miocardice, fracţia de ejecţie şi volumul sistolic scad, apare dilataţia şi secundar va creşte forţa contracţiei prin mecanismul compensator Frank - Starling. Dilataţia se realizează prin creşterea presiunii de umplere ventriculară care se transmite retrograd. În timp apare un dezechilibru între lungimea aparatelor valvulare şi diametrul crescut al ventriculilor, urmat de regurgitări atrioventriculare care reduc suplimentar debitul sistolic. Pe măsură ce dilataţia progresează, complianţa ventriculară diminuă. Fibroza interstiţială micşorează şi ea complianţa



ventriculară. Dilataţia şi staza intracavitară favorizează formarea de trombi murali. în afectările ventriculului stâng apare cu timpul o hipertensiune pulmonară reactivă, iar în evoluţie insuficienţa cardiacă dreaptă[5].

Creşterea stresului parietal şi activarea neuroendocrină determină modificări maladaptative cu remodelarea structurii miocardice şi modificări celulare şi moleculare complexe. Histologie, remodelarea se asociază cu hipertrofia miocitelor şi modificarea cantitativă şi calitativă a matrixului interstiţial, iar biochimic scade expresia genelor de tip adult şi creşte reexpresia genelor de tip fetal, în final numărul miocitelor viabile reducându-se prin apoptoză[6].

Manifestări clinice

Simptomatologia apare progresiv la pacienţii cu cardiomiopatie dilatativă. Unii pacienţi sunt asimptomatici deşi au dilataţie ventriculară stângă, care poate fi evidenţiată printr-o radiografie toracică efectuată de rutină. Simptomatologia predominantă este dată de insuficienţa ventriculară stângă - fatigabilitate şi slăbiciune date de diminuarea debitului cardiac, intoleranţă la efort. Insuficienţa cardiacă dreaptă este un semn tardiv şi de prognostic prost. Durerea toracică este prezentă la aproximativ o treime din pacienţi. În prezenţa arterelor coronare normale, ea poate fi explicată prin scăderea rezervei vasodilatatorii a microvascularizaţiei miocardice. În stadiile avansate apar durerea toracică prin embolie pulmonară şi hepatomegalia dureroasă. Examenul fizic relevă grade variate de dilataţie cardiacă şi semne de insuficienţă cardiacă congestivă. TA sistolică poate fi normală sau scăzută, iar presiunea pulsului este scăzută (scade volumul bătaie). Când insuficienţa ventriculară stângă este severă, apare pulsul alternant. Distensia venelor jugulare apare în insuficienţa cardiacă dreaptă. Ficatul poate fi mărit şi pulsatil. Edemele periferice şi ascita sunt prezente în insuficienţa cardiacă dreaptă avansată. Şocul apexian este deplasat lateral datorită dilatării ventriculului stâng. Zgomotul II este normal sau dedublat paradoxal în prezenţa blocului de ramură stângă sau componenta pulmonară poate fi accentuată în prezenţa hipertensiunii arteriale pulmonare. Galopul presistolic este prezent aproape întotdeauna şi precede insuficienţa cardiacă congestivă manifestă. Galopul ventricular apare odată cu producerea decompensării, iar galopul de sumaţie în prezenţa tahicardiei. Suflul sistolic se datorează insuficienţei mitrale, mai rar celei tricuspidiene[5].

Explorări paraclinice

Explorări neinvazive

Radiografia pulmonară evidenţiază cardiomegalia (creşterea indicelui cardiotoracic) şi semne de redistribuţie a circulaţiei pulmonare - edemul interstiţial şi alveolar sau hidrotoraxul.

Electrocardiograma este aproape întotdeauna modificată, nespecific, evidenţiind frecvent tahicardie sinusală. Modificările ST-T sunt prezente invariabil. Se pot întâlni semne de HVS, BRS, unde Q patologice şi diverse aritmii.

Monitorizarea ECG Holter permite aprecierea prezenţei şi severităţii aritmiilor. La 50% din pacienţi se evidenţiază prezenţa aritmiilor ventriculare severe, care se asociază cu un risc crescut de moarte subită.



Ecocardiografia permite evaluarea afectării funcţiei contractile, excluderea unor boli valvulare sau pericardice. Se apreciază forma şi funcţia VS (tipic VS este globulos cu funcţie contractilă global alterată), gradul insuficienţelor valvulare, prezenţa trombozei intracavitare (intraatrială sau intraventriculară). Creşterea dimensiunilor cavităţilor stângi şi drepte este progresivă cu creşterea clasei funcţionale NYHA. Producerea emboliilor se asociază cu dimensiunea VS şi fracţia de ejecţie (FE).

Explorările radioizotopice

- Ventriculografia radionucleară (hematii marcate cu Tc 99m) permite aprecierea dimensiunilor VS, FE şi contractilităţii la pacienţii cu imagine ecografică suboptimală.
- Scintigrafia de perfuzie miocardică (TI 201 sau Sesta MIBI Tc 99m) - în repaus şi la efort - este utilă pentru diferenţierea de cardiomiopatia ischemică.
- Scintigrama de captare miocardică (Ga 67 sau anticorpi antimiozină marcaţi cu In 111) ajută la identificarea unui proces inflamator (miocardită)[5].

Rezonanţa magnetică (IRM) este o metodă utilă pentru evaluare, în special pentru diferenţierea formelor nonischemice de cele ischemice. Metoda a devenit un standard pentru aprecierea volumelor ventriculare, FE, masei miocardice şi identificarea miocardului neviabil[5].

Explorări invazive

Coronarografia permite excluderea bolii coronariene ischemice. Este indicată mai ales la pacienţii cu angină, cu unde Q pe ECG sau cu anomalii segmentare de cinetică parietală.

Cateterismul cardiac permite aprecierea hipertensiunii pulmonare şi a rezistenţelor în circulaţia pulmonară.

Biopsia endomiocardică poate evidenţia elemente histologice nespecifice şi este indicată mai ales când există o suspiciune clinică de afectare miocardică secundară, confirmarea diagnosticului putând contribui la modificarea tratamentului. Poate fi utilă în identificarea trăsăturilor histopatologice şi imunopatologice ale bolii la rudele asimptomatice ale pacienţilor cu CMD familială, a formelor de miocardită limfocitară sau cu celule gigante, aprecierea severităţii afectării cardiace la pacienţii cu CMD secundară tratamentului cu antracicline sau cu amiloidoza. Tehnicile de hibridizare in situ permit detectarea persistenţei genomului viral şi diagnosticarea formelor de miocardită cronică[6].

Diagnosticul diferenţial - se face cu boli congenitale, valvulopatii dobândite, cardiopatia hipertensivă cu dilataţie şi cardiomiopatia ischemică.

Evoluţie şi prognostic

Istoria naturală a CMD este heterogenă. Prognosticul CMD s-a îmbunătăţit semnificativ în ultimele decenii ca o consecinţă a optimizării tratamentului cu inhibitori ai ECA şi betablocante şi în general nu diferă între cazurile familiale şi sporadice de CMD.

Complicaţiile sunt relativ frecvente şi puţin influenţate de tratament: emboliile sistemice şi/sau pulmonare, aritmiile - fibrilaţia atrială apare la 20% din bolnavi, extrasistolele ventriculare complexe, tahicardia ventriculară, moartea subită.

Tratament

Are drept obiective prevenirea şi tratamentul insuficienţei cardiace, aritmiilor şi emboliilor. CMD idiopatică nu are un tratament specific. Ea beneficiază de tratamentul



standard al insuficienţei cardiace. Măsurile nefarmacologice sunt restrângerea activităţii fizice, dieta hiposodată, suprimarea alcoolului şi controlul greutăţii corporale.

Terapia vasodilatatoare reprezintă tratamentul iniţial pentru orice pacient cu CMD idiopatică simptomatic. Se folosesc inhibitoare ale enzimei de conversie sau antagonişti ai receptorilor angiotensinei II (în caz de intoleranţă la IECA) precoce, în doze progresive. Cresc toleranţa la efort, debitul cardiac şi fracţia de ejecţie.

Deoarece activarea simpatică are efecte cardiace negative, betablocantele în doză progresivă începând cu doze mici au îmbunătăţit simptomatologia, capacitatea de efort, funcţia VS. Se pot folosi metoprolol succinat, bisoprolol, carvedilol.

Diureticele se pot administra cu moderaţie pentru controlul retenţiei hidrosaline şi reducerea dispneei.

Dacă manifestările de insuficienţă cardiacă nu sunt controlate cu IECA şi diuretice, se foloseşte medicaţia inotrop-pozitivă - digitalică, administrată mai ales la bolnavii cu fibrilaţie atrială. Ea modulează activarea neurohormonală excesivă şi restabileşte funcţia baroreflexă.

Terapia antiaritmică poate fi utilă în tratamentul aritmiilor simptomatice. Nu s-a dovedit că prelungeşte viaţa sau că previne moartea subită. Amiodarona în doze mici (200 mg/zi) pe termen lung şi-a dovedit eficienţa în reducerea aritmiilor ventriculare. Cardiodefibrilatorul implantabil este indicat în prevenţia secundară a pacienţilor cu CMD şi moarte subită resuscitată şi pare să fie superior amiodaronei în prevenţia primară[6].

Riscul important de embolism sistemic sau pulmonar a dus la indicaţia de anticoagulare orală, de lungă durată, mai ales la pacienţii cu fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă mai severă asociată cu tahicardie sinusală, cu FEVS <30% şi trombi intracavitari, istoric de tromboembolism, în doze care să prelungească INR la 2-3.

Terapia de resincronizare cardiacă poate fi luată în consideraţie la pacienţii cu bloc de ramură stângă şi durată a complexului QRS >120 ms, cu fenomene de insuficienţă cardiacă de clasă III-IV refractară la terapia medicamentoasă optimă şi FEVS <**35%**[6].

CMD idiopatică rămâne principala indicaţie a *transplantului cardiac*. Transplantul cardiac reprezintă o alternativă pentru pacienţii care rămân în clasa funcţională NYHA III şi IV sub terapie medicamentoasă maximală.

Sfatul genetic este recomandat la pacienţii cu CMD familială şi la rudele acestora de gradul I[6].

Cardiomiopatia hipertrofică

Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este o boală miocardică primară caracterizată prin hipertrofie ventriculară marcată, stângă şi/sau dreaptă, de obicei asimetrică, interesând septul interventricular (SIV), în absenţa unei cauze cardiace sau sistemice (stenoză aortică, HTA, forme de cord al atletului). Hipertrofia poate fi însoţită de obstrucţie sistolică ventriculară dinamică - CMH obstructivă.

Cele 4 trăsături dominante ale bolii sunt: hipertrofie exagerată, inexplicabilă a VS, dezorganizarea miocitelor, apariţia familială şi asocierea cu moartea subită cardiacă[7].

Pentru diagnosticul CMH nu sunt necesare nici distribuţia asimetrică şi nici prezenţa obstrucţiei. Există patternuri concentrice, apicale şi excentrice de hipertrofie, iar obstrucţia tractului de ejecţie VS are importanţă clinică şi prognostică, dar este



prezentă la mai puţin de un sfert din pacienţi. Există studii care au demonstrat că prezenţa hipertrofiei nu este esenţială pentru diagnostic, deoarece mutaţii ale genei tro- poninei T se pot asocia cu hipertrofie uşoară sau chiar cu absenţa acesteia[8].

Epidemiologie. Incidenţa: 2-20 cazuri/10.000 locuitori. Se poate întâlni la orice vârstă, având maximum de frecvenţă la 30-40 de ani. Bărbaţii sunt mai frecvent afectaţi.

Etiologie. Este o boală genetică transmisă autosomal-dominant, cu penetranţă incompletă şi dependentă de vârstă, produsă prin mutaţia genelor care codifică diferite componente ale aparatului contracţii, cele mai frecvente forme genetice interesând sar- comerul. Alte gene interesează discul Z cardiac şi proteinele implicate în circulaţia calciului. 5-10% din cazurile diagnosticate cu CMH sunt în realitate alte boli care mimează CMH (numite «fenocopii»), cea mai frecventă fiind boala Fabry - deficitul genetic de alfa-galactozidază A şi alte tezaurismoze care implică depozitarea de glicogen. Cele mai frecvente 3 mutaţii sunt: mutaţiile genei lanţului greu al beta-miozinei (25%), mutaţiile genei proteinei C reglatoare a miozinei (25%) şi mutaţiile genei troponinei T (5%)[9].

Etiologia genetică a bolii are drept consecinţă agregarea familială, 2/3 din cazuri fiind forme familiale, restul fiind forme sporadice. Diagnosticul genetic este posibil, dar dificil.

Morfopatologie

Macroscopic: Masa cordului depăşeşte frecvent 500 g[8]. Hipertrofia interesează VS sau ambii ventriculi. De obicei hipertrofia este simetrică la VD, dar la nivelul VS poate fi simetrică sau asimetrică, interesând septul interventricular (SIV), peretele posterior (PP), peretele lateral (PL) sau apexul.

La 60% din pacienţi sunt prezente anomalii ale valvei mitrale: elongaţia şi creşterea ariei valvei mitrale şi anomalii ale inserţiei muşchiului papilar la nivelul valvei mitrale anterioare (VMA). În formele obstructive, endocardul septal este îngroşat datorită contactului cu VMA. Muşchii papilari pot fi hipertrofiaţi. Atriile, mai ales atriul stâng (AS), sunt dilatate. Coronarele epicardice sunt normale.

Microscopic: Caracterele histologice ale CMH sunt: dezorganizarea fibrelor musculare (“disarray”), fibroza intercelulară (creşterea componentelor matricei extracelulare, în special colagenul) şi afectarea microcirculaţiei (anomaliile arterelor coronare mici, intra- murale, cu îngroşarea mediei şi intimei şi îngustarea lumenului)[8].

Fiziopatologie

Funcţia diastolică este alterată datorită creşterii rigidităţii intrinseci a fibrelor miocardice şi rigidităţii prin hipertrofie. Complianţa ventriculară este diminuată, relaxarea izovolumică (RIV) este de regulă prelungită. Umplerea ventriculară necesită presiuni mai mari şi este prelungită. Secundar, atriul stâng (AS) se dilată, presiunile de umplere crescute se transmit retrograd spre capilarul pulmonar provocând dispnee. Ischemia subendocardică contribuie la disfuncţia diastolică şi este şi o consecinţă a ei. În CMH se descrie reducerea rezervei de flux coronarian. Ischemia miocardică este aproape tot timpul prezentă, fiind plurifactorială. Cauzele sunt îngustarea lumenului arterelor coronare intramiocardice şi scăderea rezervei dilatatorii, RIV incompletă, creşterea masei miocardice neînsoţită de creşterea patului capilar, creşterea necesarului de oxigen. Funcţia sistolică este cel mai frecvent supranormală, exagerată. Fracţia de ejecţie (FEVS) este crescută[7].



Obstrucţia tractului de ejecţie VS este prezentă la aproximativ 25% din pacienţii cu CMH. Obstrucţia poate apărea şi la nivel medio-cavitar sau distal în forma de obliterare apicală. Obstrucţia subaortică, cu mişcare sistolică anterioară a valvei mitrale (SAM), reprezintă forma cea mai frecventă.

Manifestări clinice

Majoritatea pacienţilor cu CMH sunt asimptomatici sau moderat simptomatici. Frecvent boala este descoperită la adultul de 30-40 de ani. De obicei, severitatea simptomelor este corelată cu importanţa hipertrofiei, aceasta relaţie nefiind absolută. Variabilitatea simptomatologiei de la pacient la pacient se explică prin interacţiunea între HVS, gradientul subaortic, disfuncţia diastolică şi ischemia miocardică.

Simptomul cel mai frecvent este dispneea: apare la 90% din pacienţii simptomatici, fiind consecinţa disfuncţiei diastolice cu creşterea presiunii telediastolice din VS. Angina pectorală este prezentă la 75% din pacienţi, iar presincopa sau sincopa sunt frecvent întâlnite. La producerea anginei pectorale cu coronare permeabile pot contribui: reducerea rezervei coronariene, artere coronare intramiocardice modificate (boala vaselor mici), compresiunea perforanţelor septale, spasmul coronarian, creşterea necesarului de O_2 miocardic (creşterea stresului parietal). Totuşi, CMH poate coexista cu ateroscleroza coronariană. Sincopa este rezultatul unui debit cardiac neadaptat la efort sau al unor tulburări de ritm cardiac. Uneori, prima manifestare clinică este moartea subită. La adulţi, prezenţa tahicardiei ventriculare nesusţinute la examenul Hoher ECG are valoare predictivă pentru moartea subită.

Examenul fizic

Semnele fizice depind de prezenţa gradienţilor intraventriculari.

În *absenţa gradienţilor* se întâlnesc: impulsul atrial stâng palpabil sau vizibil precordial prin dilatarea AS, puls venos jugular amplu, cu unda a proeminentă, şoc apexian puternic, deplasat lateral, prezenţa galopului atrial şi/sau ventricular, puls periferic abrupt, amplu, de durată scurtă, suflu sistolic apical sau mezocardial.

În *prezenţa gradienţilor:* suflul sistolic are caracter de ejecţie, crescendo-descrescendo (suflu mezotelesistolic pe marginea stângă a sternului şi endoapexian datorat stenozei funcţionale subaortice şi insuficienţei mitrale).

Investigaţii paraclinice

Electrocardiograma: este normală la 5% din pacienţii simptomatici şi la 25% din cei asimptomatici, mai ales tineri. în momentul diagnosticului, 10% din pacienţi prezintă fibrilaţie atrială, 20% deviaţie axială stângă şi 5% BRD. Aproximativ 20% din pacienţi prezintă unde Q patologice în derivaţiile infero-laterale. Alte modificări posibile sunt: HVS, unde T ample, negative, în derivaţiile anterioare, caracteristice pentru forma apicală. Ocazional apar interval PR scurt, asociat cu prezenţa undei A caracteristice sindromului WPW.

La adulţi apar frecvent aritmii în timpul monitorizării ECG Hoher: TV nesusţinute la 25-30% din pacienţi. Prezenţa acestora creşte riscul morţii subite. Fibrilaţia atrială persistentă sau permanentă este întâlnită la 10-15% din pacienţi. Fibrilaţia atrială paroxistică sau tahicardia supraventriculară se întâlnesc la 30-35% din pacienţi. Aritmiile



supraventriculare susţinute nu sunt bine tolerate. Modificările ECG: undele T negative şi undele Q pot preceda apariţia hipertrofiei diagnosticate ecocardiografic.

Monitorizarea Holter ECG este recomandabil a se face anual. Poate decela fibrilaţia atrială paroxistică (necesită tratament antiaritmic pentru supresie şi/sau anticoagulare) şi tahicardia ventriculară nesusţinută, un factor de risc pentru moartea subită. Monitorizarea cu ILR (implantable loop recorder) poate fi necesară la pacienţii cu simptome sugestive de aritmie.

Testarea de efort trebuie făcută anual la pacienţii cu CMH confirmată. Un răspuns anormal al presiunii arteriale este un factor de risc pentru moartea subită.

Ecocardiografia

Confirmă diagnosticul de CMH, cuantifică elementele morfologice (distribuţia hipertrofiei), funcţionale (hipercontractilitatea VS) şi hemodinamice (gradientul intra-ventricular). Caracterele ecocardiografice sunt: 1. Hipertrofie asimetrică, interesând mai frecvent septul interventricular (90% din cazuri). 2. Raport grosime SIV/grosime PPVS >1,5. 3. Mişcare anterioară sistolică a VMA în forma obstructivă (SAM). 4. Închidere protosistolică a valvei aortice (în forma obstructivă) la aprox. 40-50% din cazuri.

5. Semne asociate: cavitate mică a VS, hipokinezie a SIV, diminuarea pantei EF a valvei mitrale (la examinarea în modul M)[7].

Examenul Doppler evidenţiază prezenţa gradientului, a insuficienţei mitrale si tulburările funcţiei diastolice. Ecocardiografia de efort este indicată la pacienţii cu durere toracică, dispnee sau presincopă, pentru a determina obstrucţia dinamică.

Examenul radiologie este puţin sensibil. Poate arăta o bombare a VS. AS este dilatat la bolnavii cu insuficienţă mitrală.

Examenul radioizotopic. Scintigrafia de perfuzie oferă date privind hipertrofia şi defectele de captare datorate cicatricelor. Ventriculografia radioizotopică apreciază cinetica ventriculară şi valvulară şi obstrucţia.

Rezonanţa magnetică (IRM) este utilă în cazurile în care imaginile ecocardiografice sunt suboptimale pentru diagnosticul HVS[9].

Cateterismul cardiac. Presiunea de umplere a VS şi cea medie din AS sunt de regulă crescute. În 50% din cazuri există în repaus un gradient de presiune în interiorul camerei de expulzie a VS. Postextrasistolic gradientul creşte. Angiocardiografia este indispensabilă dacă se are în vedere o intervenţie chirurgicală. Coronarografia este importantă la bolnavii cu CMH şi angină în vârstă de peste 40 ani. Biopsia endomiocardică (BEM) se foloseşte de excepţie.

Diagnosticul pozitiv. Necesită demonstrarea hipertrofiei cardiace, cel mai simplu ecocardiografic.

Diagnosticul diferenţial: al suflului sistolic - cu suflul din stenozele aortice, defectul septal interventricular, insuficienţa mitrală valvulară, prolapsul de valva mitrală, insuficienţa tricuspidiană, stenoza pulmonară, care variază în intensitate în funcţie de numeroşi factori. Când bolnavul cu CMH are insuficienţă cardiacă şi dilataţie trebuie excluse CMD şi cardiomiopatia ischemică, un rol important având anamneza familială.

Evoluţie. Complicaţii

Evoluţia este variată. Mulţi pacienţi sunt asimptomatici sau prezintă simptomatologie de intensitate moderată. Mortalitatea anuală este de 2-3% la adulţi. Riscul de



moarte subită este mai mare la copii: 6%/an. Deteriorarea clinică în CMH este lentă, procentul pacienţilor simptomatici crescând cu vârsta. Progresia CMH către dilataţia VS cu disfuncţie sistolică apare la 15% din pacienţi.

Modificările ECG pot preceda modificările ecocardiografice.

În majoritatea cazurilor moartea este subită (50-60%) şi se datorează probabil tahiaritmiilor ventriculare. Sincopa poate apărea datorită aritmiilor sau creşterii bruşte a obstrucţiei în TEVS. Efortul intens sau competiţiile sportive trebuie evitate datorită riscului de M.S. Apariţia fibrilaţiei atriale (FA) duce la agravarea simptomatologiei. FA trebuie convertită la ritm sinusal electric sau farmacologic datorită consecinţelor hemodinamice ale pierderii contracţiei atriale asupra debitului cardiac.

Endocardita bacteriană pe valva mitrală, aortică sau endocardul septal apare la 5% din pacienţi datorită leziunilor de jet care se constituie, dar ghidurile recente nu mai recomandă profilaxia antibiotică[8].

Tratament

Scopul tratamentului este ameliorarea simptomatologiei şi prevenirea complicaţiilor, mai ales a morţii subite. În principal, 2 grupe de medicamente sunt utilizate pentru tratamentul simptomatic al CMH: beta-blocantele (propranolol - neselectiv: 80 mg de 2-3 ori/zi, metoprolol: 100-200 mg/zi, bisoprolol: 5-10 mg/zi) şi antagoniştii canalelor de calciu (verapamil: 120 mg de 2-3 ori/zi) care au efect inotrop negativ, reducând hiper- contractilitatea VS şi gradientul subaortic. Pacienţii simptomatici trebuie trataţi mai întâi cu verapamil, care ameliorează umplerea diastolică (efect lusitrop pozitiv) şi reduce obstrucţia sistolică (efect inotrop negativ). Diltiazemul este o alternativă la verapamil (180 mg de 1-2 ori/zi). Dacă aceste medicamente nu îmbunătăţesc simptomele, beta- blocantele pot fi utilizate singure sau în asociere cu un blocant de calciu.

Diureticele pot fi folosite la pacienţii sever simptomatici, pentru a reduce presiunea de umplere şi simptomele de congestie pulmonară. Se pot asocia cu un beta- sau calciu-blocant.

Disopiramida, un antiaritmic care influenţează transportul calciului, are efect inotrop negativ şi determină vasoconstricţie periferică, poate fi luată în consideraţie în doza de 100 mg de 3 ori/zi sau 200 mg de 2 ori/zi în special la pacienţii cu fibrilaţie atrială paroxistică. Cu toate acestea, beta-blocantele, antagoniştii canalelor de calciu şi disopiramida nu suprimă aritmiile ventriculare maligne şi nu reduc frecvenţa aritmiilor supraventriculare. Amiodaronă pare a fi eficientă în tratamentul tahiaritmiilor supra- ventriculare şi ventriculare din CMH, cu ameliorarea simptomelor şi a capacităţii de efort, dar influenţa ei asupra funcţiei diastolice este discutabilă.

Refractaritatea la tratamentul medical indică progresia bolii. În acest moment sunt indicate terapii mai agresive ca ablaţia cu alcool a septului sau miectomia septală chirurgicală. Pacingul bicameral pentru ameliorarea simptomatologiei şi reducerea obstrucţiei în tractul de ieşire este considerat în prezent o terapie de rezervă. Ghidul european ia în discuţie această alternativă terapeutică la persoanele în vârstă (peste 65 de ani) cu CMH obstructivă refractară la tratamentul medicamentos care pot beneficia în urma reducerii gradientului şi a ameliorării capacităţii de efort şi la care se doresc strategii alternative intervenţiei chirurgicale[8].



Implantarea unui cardiodefibrilator este recomandată ferm la pacienţii cu risc mare, cu HVS severă şi istoric de tahiaritmii nesusţinute sau susţinute sau sincope.

Tratamentul chirurgical este rezervat pacienţilor cu CMHO, cu simptomatologie severă, refractară la tratamentul medical, cu gradient subaortic de minim 50 mmHg. Intervenţia chirurgicală de elecţie este miotomia-miectomia septală - operaţia Morrow, care poate fi asociată cu protezare valvulară mitrală în caz de insuficienţă mitrală semnificativă sau cu plicaturarea cu sutură a valvei mitrale.

Ablaţia cu alcool a septului reduce obstrucţia în tractul de ejecţie VS. Alcoolizarea (cu alcool 96% - 1-3 ml în 5 minute) primei sau celei de-a doua ramuri septale din artera descendentă anterioară - procedeul Sigwart - este indicată la bolnavii simptomatici, refractari la tratamentul medical, cu gradient de 30-50 mmHg în repaus şi 75-100 mmHg la manevrele de provocare. Se creează un infarct miocardic localizat, terapeutic, care induce hipokinezie septală, astfel reducându-se gradientul subaortic. Procedura nu trebuie efectuată fără implantarea unui pacemaker temporar, datorită riscului apariţiei BAV de grad 3 temporar sau permanent.

La pacienţii asimptomatici, utilizarea beta-blocantelor reduce riscul morţii subite.

Transplantul cardiac este rezervat pacienţilor în stadiile finale, care au dezvoltat dilatare cardiacă şi insuficienţă cardiacă refractară[9].

Cardiomiopatia restrictivă

Dintre cele 3 categorii fiziopatologice majore ale cardiomiopatiilor (dilatative, hipertrofice şi restrictive), cele restrictive sunt cele mai rare.

Trăsătura dominantă a cardiomiopatiilor restrictive (CMR) este funcţia diastolică anormală, cu volum diastolic normal sau scăzut al unuia sau ambilor ventriculi. Pereţii ventriculari sunt excesiv de rigizi sau îngroşaţi, împiedicând umplerea ventriculară. Deseori, funcţia contractilă nu este afectată, chiar în situaţii de infiltrare extensivă a miocardului. Astfel, CMR se aseamănă funcţional cu pericardita constrictivă caracterizată de asemenea prin funcţie sistolică normală sau aproape normală şi umplere ventriculară anormală, dar care este curabilă chirurgical (prin pericardiectomie).

Spre deosebire de pericardita constrictivă, presiunile diastolice de umplere stângi şi drepte sunt discordante în CMR (discordanţa se referă la fenomenul hemodinamic al disocierii între presiunile de umplere diastolice din VS şi VD în timpul respiraţiei).

Clasificarea CMR: 1. Forme primare, *a.* Endocardita Löffler; *b.* Fibroza endo-miocardică. 2. Forme secundare, *a.* Boli infiltrative; *b.* Boli de depozitare; *c.* Boala post-iradiere.

Clasificarea etiologică a CMR: 1. Miocardice. A. *Noninfiltrative:* idiopatică, familială, sclerodermie, pseudoxanthoma elasticum, cardiomiopatia diabetică. **B.** *Infiltrative:* amiloidoza, sarcoidoza, boala Gaucher, boala Hurler. C. *Tezaurismoze:* hemo- cromatoza, boala Fabry, boala Niemann-Pick, boala Hunter. 2. Endomiocardice: A. *Obliterative:* fibroza endomiocardică, sindromul hipereozinofilic. B. *Non-obliterative:* carcinoidul cardiac, metastaze miocardice, iradierea mediastinală, toxicitatea dată de antracicline, medicamente care determină endocardita fibroasă: serotonina, metisergid, ergotamina, agenţi mercuriali, busulfan[10].

Trăsăturile clinice şi hemodinamice ale CMR simulează pe cele ale pericarditei constrictive cronice. Biopsia endomiocardică (BEM), tomografia computerizată (CT),



imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) şi angiografia cu radionuclizi (ARN) pot fi utile pentru diferenţierea celor 2 boli, demonstrând cicatrice miocardice sau infiltrare (BEM) sau îngroşarea pericardului (CT şi IRM). Folosind aceste metode, este rareori necesară toracotomia exploratorie.

Trăsătura hemodinamică caracteristică (evidenţiată prin cateterism cardiac) este o scădere precoce, abruptă şi rapidă a presiunii ventriculare la debutul diastolei, cu o creştere rapidă până la un platou în protodiastolă - aspect numit «dip-platou» sau semnul «rădăcinii pătrate» şi se manifestă (în presiunea atrială) ca un y descendent proeminent urmat de o creştere rapidă şi platou.

Atât presiunile sistemice cât şi cele pulmonare sunt crescute, pacienţii cu CMR având tipic presiunea de umplere VS mai mare cu cel puţin 5 mmHg faţă de presiunea de umplere VD. Pacienţii cu pericardită constrictivă au presiuni diastolice similare în cei doi ventriculi, de obicei cu diferenţa sub 5 mmHg. Presiunea sistolică în artera pulmonară este adesea >50 mmHg la pacienţii cu CMR şi mai mică la cei cu pericardită constrictivă. Platoul presiunii diastolice VD este de obicei la cel puţin 1/3 din presiunea sistolică VD la pacienţii cu pericardită constrictivă şi sub 1/3 din presiunea sistolică în CMR.

Manifestări clinice

Sunt frecvent întâlnite fatigabilitatea şi dispneea de efort datorită incapacităţii pacienţilor de a-şi creşte debitul cardiac prin tahicardie, fără a compromite umplerea ventriculară. Durerea toracică de efort poate reprezenta simptomul dominant la unii pacienţi, dar de obicei este absentă. în mod particular, în cazuri avansate, presiunea venoasă centrală (PVC) este crescută, pacienţii prezentând edeme periferice, hepatomegalie, ascita şi anasarcă.

Examenul fizic

Poate evidenţia distensie venoasă jugulară, zgomot III sau zgomot IV sau prezenţa ambelor zgomote. Se întâlnesc adeseori sufluri de regurgitare tricuspidiană sau mitrală[10]. Poate exista o creştere inspiratorie în presiunea venoasă (semnul Kussmaul). Totuşi, spre deosebire de pericardita constrictivă (PC), şocul apexian este de obicei palpabil în CMR.

Explorări paraclinice

Pot fi utile variate teste de laborator, biopsia endomiocardică (BEM), examenul computer-tomografic (CT) şi imagistica prin rezonanţă magnetica (IRM) pentru distincţia PC-CMR. Deşi calcificarea pericardică nu este absolut sensibilă şi nici specifică pentru PC, prezenţa sa indică totuşi PC.

Examenul radiologic toracic arată o siluetă cardiacă normală. Dilataţia atrială şi asocierea revărsatului pericardic pot produce cardiomegalie. Disfuncţia diastolică a VS determină semne de stază interstiţială pulmonară. În cazul insuficienţei cardiace drepte pot apărea revărsate pleurale.

Electrocardiograma demonstrează reducerea amplitudinii complexului QRS şi prezenţa de aritmii atriale şi ventriculare. Tulburările de conducere atrio-ventriculare sau blocurile de ramură sunt întâlnite mai ales în CMR din bolile infiltrative. Amiloidoza produce hipovoltaj al complexului QRS.



Ecocardiografia poate demonstra îngroşarea pereţilor VS şi o creştere a masei VS la pacienţii cu boală infiltrativă care determină CMR. Evidenţiază dimensiuni normale ale ventriculilor şi funcţie sistolică păstrată. În funcţie de etiologie, miocardul poate avea aspect ecografic normal sau hiperecogen difuz în formele specifice de CMR infiltrative[10]. Patternul de umplere VS diferă, fapt demonstrat prin ecocardiografie Doppler transtoracică şi transesofagiană şi angiografic cu radionuclizi (ARN). La pacienţii cu PC sunt marcate variaţiile respiratorii ale timpului de relaxare izovolumică (TRIV) al VS şi ale velocităţii de vârf la valva mitrală în protodiastolă (undei E), acestea fiind absente la pacienţii cu CMR.

Rezonanţa magnetică cardiacă poate permite diagnosticul diferenţial între diferitele forme etiologice de CMR, de asemenea diferenţierea de pericardita constrictivă.

Cateterismul cardiac drept şi stâng este o explorare necesară în cazul suspiciunii diagnostice de CMR[10].

Biopsia endomiocardică reprezintă explorarea invazivă cea mai utilizată pentru stabilirea formei etiologice de CMR şi este criteriul princeps de diferenţiere de pericardita constrictivă[10].

Prognosticul este foarte variabil, în funcţie de etiologie. De obicei progresia simptomatologiei este continuă, iar mortalitatea prin această boală este mare. Mortalitatea cea mai mare o au CMR din hemocromatoză şi cea din amiloidoză, care au evoluţie rapid progresivă[10].

Nu există terapie specifică, doar simptomatică (se adresează simptomelor de insuficienţă cardiacă) exceptând CMR secundară hemocromatozei, în care terapia cu chelatoare de fier poate fi benefică. Folosirea diureticelor pentru scăderea presiunilor de umplere ventriculară şi reducerea presarcinii poate ameliora staza venoasă sistemică şi pulmonară cu riscul scăderii debitului cardiac. Terapia vasodilatatoare cu inhibitori ai ECA trebuie folosită cu precauţie datorită riscului scăderii excesive a tensiunii arteriale sistemice. Utilizarea calciu-blocantelor nu s-a dovedit eficientă pentru ameliorarea complianţei în CMR[10]. Instalarea fibrilaţiei atriale agravează disfuncţia diastolică, astfel încât menţinerea ritmului sinusal cât mai mult timp este esenţială. Digitalicele trebuie folosite cu prudenţă datorită riscului crescut de toxicitate, mai ales în amiloidoză. Anticoagularea orală cu acenocumarol este necesară la toţi pacienţii cu fibrilaţie atrială, cu tromboză apicală şi la cei cu debit cardiac redus, pentru scăderea riscului cardioembolic[10].

Transplantul cardiac reprezintă ultima opţiune terapeutică, fiind indicat mai ales la tinerii care dezvoltă insuficienţă cardiacă refractară.

Bibliografie

10. Richardson P, McKenna W, Bristow M et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force in the Definition and Classification of the Cardiomyopathies. Circulation 1996; 93:841.
11. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al. Contemporary definition and classification of the Cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee. Circulation 2006; 113: 1807-1816.



12. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J 2008; 29: 270-76.
13. Mestroni L, Maisch B, McKenna W et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathies. Eur Heart J 1999; 20:93-102.
14. Gherasim L. Definiţie. Clasificarea cardiomiopatiilor. Cardiomiopatia dilatativă în Cardiomiopatii. Miocardite. Insuficienţa cardiacă. Edit. Medicală, Bucureşti 2010: 17-60.
15. Enache R. Cardiomiopatia dilatativă în Mic tratat de cardiologie, Ed Academiei Române, Bucureşti, 2010: 357-366.
16. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Libby P, Bonow. RO, Mann DL, and Zipes D (editors). Braunwald's Heart Diseases. A textbook of cardiovascular medicine. Saunders Elsevier 2008: 1763-75.
17. Ginghină C. Cardiomiopatia hipertrofică în Mic tratat de cardiologie, Ed. Academiei Române, Bucureşti, 2010: 345-355.
18. Vinereanu D. Cardiomiopatia hipertrofică în Cardiomiopatii. Miocardite. Insuficienţa cardiacă. Edit. Medicală, Bucureşti 2010: 67-95.
19. Bălănescu S. Cardiomiopatiile restrictive în Cardiomiopatii. Miocardite. Insuficienţa cardiacă. Edit. Medicală, Bucureşti 2010: 97-127



11. ARITMIILE ȘI TULBURĂRILE DE CONDUCERE. STOPUL CARDIAC

Cătălina Arsenescu Georgescu, Cristian Stătescu

Activitatea normală a cordului, la adult, este alcătuită dintr-o secvenţă regulată de cicluri între 60-100 bătăi/minut. Orice tulburare apărută în secvenţa ciclurilor, ca frecvenţă sau regularitate, prin apariţia unor stimuli ectopici eficienţi, alungirea, blocarea sau desincronizarea conducerii, la diverse nivele, generează o tulburare de ritm sau de conducere.

Au fost propuse numeroase clasificări ale aritmiilor, în funcţie de diferite criterii (tabelul 11.1).

Tabelul 11.1. Clasificarea aritmiilor[1]

A. *ARITMII SINUSALE*
- Tahicardia sinusală
- Bradicardia sinusală
- Aritmia sinusală (respiratorie)
- Extrasistolia atrială
- Wandering pacemaker

B. *ARITMII SUPRAVENTRICULARE*
- Tahicardia prin reintrare în nodul atrioventricular
- Tahicardia prin reintrare atrioventriculară (din sindromul de preexcitaţie)
- Flutterul atrial
- Fibrilaţia atrială
- Scăpările joncţionale
- Disociaţia atrioventriculară

C. *ARITMII VENTRICULARE*
- Extrasistolia ventriculară
- Tahicardia ventriculară
- Torsada vârfurilor
- Fibrilaţia ventriculară
- Ritmul idioventricular

D. *TULBURĂRI DE CONDUCERE*
- Blocul sinoatrial
- Blocurile atrioventriculare
- Blocurile intraventriculare (de ramură, bi- şi trifasciculare)

E. *SINDROAME DOMINANTE DE ARITMII*
- Boala nodului sinusal
- Sindroamele de preexcitaţie ventriculară
- Sindromul QT lung
- Displazia aritmogenă a ventriculului drept
- Sindromul Brugada

Aritmiile cardiace se pot clasifica în funcţie de locul în care se dezvoltă, precum şi de aspectul electrocardiografie al complexului QRS, în *aritmii supraventriculare* (QRS



îngust) şi *aritmii ventriculare* (QRS larg). Există însă şi aritmii supraventriculare cu complex larg. Alte criterii pe baza cărora se pot clasifica sunt: *mecanismul de producere al aritmiei* (prin reintrare, prin automatism), *durata aritmiei* (nesusţinută - sub 30 secunde, susţinută - peste 30 secunde), *cauza generatoare* (cardiacă, extracardiacă, iatrogenă), *frecvenţa răspunsului ventricular* (tahiaritmii, bradiaritmii), *regularitatea ritmului ventricular* (regulate, neregulate), *morfologia complexului QRS* (monomorfe, polimorfe), *frecvenţa de apariţie* (paroxistice, repetitive), precum şi *răspunsul la tratament* (persistente, cronice).

Medicaţia antiaritmică, utilizată pentru tratamentul aritmiilor se clasifică în patru clase (Vaughan-Williams), bazat pe acţiunea drogurilor asupra electrofiziologiei celulei cardiace normale (tabelul 11.2).

Tabelul 11.2. Clasificarea Vaughan-Williams, actualizată

Clasa I			**Clasa a II-a**	**Clasa a III-a**	**Clasa a IV-a**
IA - deprimă faza 0, - încetinesc conducerea, - prelungesc depolarizarea	**IB** - efect redus pe faza 0 a ţesutului normal, - deprimă faza 0 în fibrele anormale, - scurtează repolarizarea	**IC** - deprimă marcat faza 0, - încetinesc marcat conducerea, - efect redus pe repolarizare	Simpaticolitice blocante ale receptorilor beta	Prelungesc repolarizarea predominant prin blocarea canalelor de K^+	Blocante ale canalelor de calciu nondihidropiridinice
- Chinidină - Disopiramidă - Procainamidă	- Lidocaină - Mexiletină - Tocainidă - Fenitoină	- Flecainida - Encainidă - Moricizină - Propafenona	- Beta-blocante	- Amiodaronă - Sotalol - Tosilat de Bretiliu - Ibutilide - Dofetilide	- Verapamil - Diltiazem

I. Tahiaritmiile supraventriculare

În grupul tahiaritmiilor supraventriculare sunt cuprinse toate aritmiile cu o frecvenţă atrială mai mare de 100/minut, care îşi au originea deasupra bifurcării fasciculului His, sau utilizează structurile situate proximal faţă de această bifurcaţie în circuite de reintrare. Frecvenţa ventriculară a tahiaritmiilor supraventriculare poate fi mai mică de 100/minut în cazurile cu conducere atrioventriculară anormală. Complexul QRS are, de regulă, durata sub 0,12 secunde, dar ea se poate lărgi din cauza conducerii intraventriculare anormale cauzate de un fascicul accesoriu, de un bloc de ramură preexistent, sau de o aberaţie funcţională frecvenţă-dependentă. Tahiaritmiile supraventriculare se pot clasifica în funcţie de durata lor, sau pe baza contextului clinic, a mecanismului electrofiziologic şi a aspectului electrocardiografie în: *tahiaritmiile nodului sinusal* (tahicardia sinusală, tahicardia prin reintrare sinoatrială şi tahicardia sinusală paradoxală), *tahicardiile atriale* (tahicardia atrială multifocală, tahicardiile atriale prin micro- şi macroreintrare), *flutterul atrial, fibrilaţia atrială, tahicardia prin reintrare în nodul atrio-ventricular şi tahicardia prin reintrare a joncţiunii atrio-ventriculare.*



I.1. Tahicardiile paroxistice supraventriculare se pot clasifica în *tahicardii atrioventriculare prin reintrare nodală* (60%), al căror suport electrofiziologic este un circuit de microreintrare cantonat în exclusivitate în interiorul nodului atrioventricular şi în conexiunile atriale ale acestuia, şi în *tahicardii prin reintrare atrioventriculară* (35%), având ca substrat electrofiziologic un macrocircuit de reintrare, la care, pe lângă joncţiunea atrioventriculară participă în mod obligatoriu o cale accesorie de preexcitaţie, manifestă, sau ascunsă.

I.1.1. *Epidemiologie:* prevalenţa în populaţie este de 2,25/1000, iar incidenţa de 35/100.000; apare de două ori mai frecvent la femei decât la bărbaţi, cu vârste cuprinse între 12 şi 30 de ani[2].

I.1.2. *Etiopatogenie:* apare cel mai frecvent pe cord sănătos, în absenţa unei boli cardiace structurale. Regiunea nodohisiană este disociată în sens longitudinal cu două căi de conducere cu proprietăţi electrofiziologice diferite, o cale cu perioadă refractară lungă şi conducere rapidă a excitaţiei şi o cale cu perioadă refractară scurtă şi conducere lentă a excitaţiei. O extrasistolă atrială care survine precoce se poate bloca în calea de propagare rapidă, aflată în perioadă refractară, conducându-se anterograd numai pe calea lentă, ceea ce are ca efect alungirea intervalului PR. Ajuns cu întârziere la extremitatea distală a căii lente, impulsul poate reintra în calea rapidă, propagându-se rapid în sens retrograd şi ajungând la nodul atrioventricular după ce acesta a redevenit excitabil, reexcită calea anterogradă lentă. Astfel se creează o buclă de reintrare intranodală a excitaţiei, cu tendinţă la autoperpetuare, care depolarizează succesiv ventriculii şi atriile. Tahicardia paroxistică prin reintrare atrioventriculară este mai rar întâlnită decât tahicardia prin reintrare nodală, dar pentru că ea apare şi în forme ascunse de preexcitaţie, în care fasciculele accesorii conduc excitaţia numai în sens ventriculoatrial, o parte din cazuri, în absenţa studiilor electrofiziologice invazive sunt atribuite reintrării nodale. În majoritatea cazurilor de preexcitaţie căile accesorii (unice sau multiple) au o perioadă refractară mai lungă şi o viteză de conducere mai rapidă decât regiunea nodohisiană. Ca urmare extrasistola atrială iniţiatoare se blochează în fasciculul de preexcitaţie, se propagă lent anterograd pe căi fiziologice şi reintră în atriu pe calea accesorie. Acest sens de parcurs al buclei de reintrare este denumit circuit ortodromic, iar complexul QRS din timpul tahicardiei are un aspect fin, întrucât depolarizarea ventriculară a avut o secvenţă normală. Mult mai rar, în cazurile cu perioadă refractară foarte scurtă a căii acesorii, extrasistola atrială se propagă la ventriculi numai pe calea accesorie, fiind blocată în joncţiunea atrioventriculară, iar apoi invadează retrograd ramurile fasciculului Hiss, trunchiul său comun şi nodul atrioventricular, reintrând în atrii. Rezultă o tahicardie cu complexe QRS lărgite, croşetate şi deformate, având aspectul de preexcitaţie maximală, condiţionat de circulaţia antidromică a frontului de depolarizare.

Clinic: se prezintă sub formă de episoade de palpitaţii rapide cu debut şi sfârşit brusc, cu durată variabilă, de la zeci de secunde la ore. Se însoţesc de anxietate, stări lipotimice sau chiar sincopă (la debut prin scăderea debitului cardiac, sau la sfârşit, prin asistolă, în urma scăderii automatismului nodului sinusal), angină funcţională şi uneori fenomene de insuficienţă cardiacă în prezenţa unei boli structurale.

I.1.3. *Paraclinic:* Electrocardiograma evidenţiază o frecvenţă atrială de 150- 200/min, ritmul este regulat, unda P negativă, în DII, DIII, aVF, înainte sau după complexul QRS, de cele mai multe ori ascunsă în QRS, conducerea atrio-ventriculară este



1:1, iar complexul QRS este îngust. Studiul electrofiziologic oferă diagnosticul de certitudine şi o diferenţiază de o tahicardie prin macroreintrare.

I.1.4. *Tratament:* Obiectivele tratamentului sunt *rezolvarea crizei acute, prevenirea recurenţelor şi tratamentul curativ* prin ablaţia cu radiofrecvenţă. *Terminarea tahicardiei* se poate face prin manevre vagale sub control ECG, iar în caz de eşec administrare de adenozină (6-12 mg i.v., rapid), sau alte droguri care pot bloca sau întârzia conducerea la nivelul nodului atrio-ventricular, ca verapamil (5-10 mg i.v.) sau diltiazem (0,25-0,35 mg/kg i.v.), digoxin (0,5-1 mg i.v.). În infarctul miocardic acut utilizarea adenozinei este periculoasă, fiind de preferat un agent beta-blocant şi în mod particular esmolol, datorită duratei sale scurte de acţiune. Hipotensiunea, cardiomegalia, disfuncţia sistolică de ventricul stâng sau insuficienţa cardiacă manifestă sau tratamentul cronic cu beta-blocante contraindică administrarea de verapamil, digoxina fiind o alegere logică. La pacienţii cu tahicardie paroxistică şi cord normal tratamentul are ca medicaţie de primă linie verapamil sau adenozină, în funcţie de mărimea tensiunii arteriale; hipotensiunea contraindică utilizarea de verapamil. în situaţia decompensării cardiace se poate utiliza cardioversia electrică externă sau overdrive prin stimulare rapidă, intraatrial. Compromiterea hemodinamicii este condiţionată de frecvenţa ridicată a aritmiei (peste 180/minut), de propagarea antidromică, în care depolarizarea ventriculară se realizează printr-o cale accesorie şi de preexistenţa unor anomalii cardiace structurale (stenoze valvulare, cardiopatie ischemică, cardiomiopatii diverse). La pacienţii cu tahicardie paroxistică supraventriculară apărută pe cord “normal” degradarea hemodinamică apare abia la 12-24 de ore de la debutul aritmiei. Hipotensiunea atrială, dispneea paroxistică, cu ortopnee şi angina pectorală prelungită, “funcţională” sau tahicardie dependentă sunt criterii ferme de opţiune pentru şocul electric extern, dar încercarea de conversie prin masaj de sinus carotidian merită totuşi a fi sistematic făcută înainte de tentativa de cardioversie electrică[3]. *Profilaxia recurenţelor* este indicată în cazurile cu accese frecvente şi simptomatice, care survin pe fondul unor cardiopatii organice, dar şi în cazurile cu recurenţe sporadice care survin pe un cord sănătos îa pacienţii cu profesii care implică responsabilităţi legate de siguranţa unor valori sau grupuri de persoane (conducători auto, piloţi, mecanici de locomotivă). Accesele sporadice de tahicardie paroxistică supraventriculară (unul sau două pe an) nu se mai profilactizează, mai ales dacă nu generează simptome şi nu survin pe fondul unor cardiopatii organice. Ea se poate face cu diverse droguri antiaritmice: beta-blocant, blocant de calciu, propafenonă, flecainida. *Tratamentul curativ* constă în ablaţia cu radiofrecvenţă a căii lente, terapia de elecţie[4].

I.2. Flutterul atrial este o tahicardie atrială caracterizată printr-o activitate atrială cu frecvenţa între 250-450/min, regulată, monomorfă, cu conducere atrioventriculară cu bloc 2:1. Este o macroreintrare atrială care foloseşte istmul cavotricuspidian ca parte integrantă a circuitului de reintrare.

I.2.1. *Epidemiologie:* se întâlneşte mai frecvent la sexul masculin (raport B/F=4.7:l).

I.2.2. *Etiologie:* Flutterul atrial este rareori o aritmie a cordului sănătos. De obicei el complică diverse cardiopatii organice severe, valvulopatii mitrale, cardiomiopatii, cardiopatia ischemică, embolia pulmonară, sau poate fi cauzat de factori extracardiaci,



ca hipoxemia, pneumotoraxul, bronhopneumopatia obstructivă cronică sau tireotoxicoza. Coexistă frecvent cu fibrilaţia atrială.

I.2.3. *Clinic:* Anamneza evidenţiază palpitaţii, dispnee, lipotimii, angină. Severitatea simptomelor depinde de frecvenţa ventriculară. Flutterul atrial care apare la adolescenţii şi la adulţii tineri cu cardiopatii congenitale complexe, corectate chirurgical are adeseori un tablou clinic sever şi risc de moarte subită. Examenul obiectiv evidenţiază puls venos jugular.

I.2.4. *Paraclinic:* Electrocardiograma evidenţiază două tipuri de flutter atrial. Tipul I de flutter se datoreşte unui macrocircuit de reintrare localizat în atriul drept pe care excitaţia îl parcurge în sens antiorar, paralel cu inelul valvei tricuspide, după care trece printr-o “strâmtoare” delimitată de inelul valvular şi vena cavă inferioară, urcă prin septul interatrial, se reflectă pe peretele superior al atriului, ocolind vena cavă superioară şi coboară din nou pe lângă urechiuşa stângă spre inelul valvei tricuspide. Acest circuit poate fi mai rar parcurs şi în sens orar. Aspectul electrocardiografie al activării atriale este de unde cu “dinţi de fierăstrău”, cu frecvenţa spontană de 280 - 320/minut, de obicei 300/minut, de aspect izomorf şi fără intervale izoelectrice între ele, evidente în derivaţiile electrocardiografice DII, DIII şi aVF, puţin vizibile sau absente în derivaţiile DI şi V6, şi cu amplitudine intermediară derivaţia în VI, derivaţie în care undele de flutter pot fi separate de mici intervale izoelectrice. Propagarea la ventriculi a excitaţiei se face într-un raport de 2/1 sau 4/1, rezultând frecvenţe ventriculare de 150/minut, sau 75/minut. Aritmia poate fi întreruptă prin electrostimulare atrială dreaptă. În tipul II de flutter atrial, circuitul de reintrare se poate extinde şi la atriul stâng. Frecvenţa undelor atriale este de 340-450/minut, iar efectele stimulării atriale drepte sunt inconstante. Rareori, şi mai ales la copiii, sau la adolescenţii şi tinerii cu cardiopatii congenitale corectate chirurgical, propagarea atrioventriculară a excitaţiei se poate face într-un raport de 1/1. Frecvenţa ventriculară rezultată, de peste 300/minut produce degradare hemodinamică şi poate expune la riscul de moarte subită. La adult, o propagare 1/1 a excitaţiei poate rezulta în urma tratamentului cu chinidină, procainamidă, sau propafenonă, antiaritmice care scad frecvenţa undelor de flutter spre 200/minut, ceea ce în unele cazuri facilitează transmisia integrală a impulsurilor atriale prin joncţiunea atrioventriculară. Masajul sinusului carotidian nu întrerupe flutterul auricular, dar produce un răspuns bimodal caracteristic al aritmiei la stimularea vagală: rărirea abruptă a frecvenţei ventriculare şi creşterea frecvenţei undelor de flutter în timpul compresiunii carotidiene.

I.2.5. *Tratament:* Obiectivele fundamentale sunt *restabilirea ritmului sinusal, prevenirea recurenţelor şi controlul frecvenţei ventriculare, tratamentul antitahicardic şi tratamentul curativ.* Mijloacele care permit realizarea acestor obiective sunt şocul electric extern, agenţii antiaritmici, electrostimularea atrială şi terapia ablativă de radiofrecvenţă. *Conversia la ritm sinusal* a flutterului atrial recurge la şocul electric extern de urgenţă în cazurile cu degradare hemodinamică şi în flutterul atrial care complică infarctul miocardic acut, sau precipită crize anginoase prelungite. Şocul electric extern sincronizat este de regulă eficient; în numeroase cazuri aritmia se reduce după descărcarea unor energii mici, de numai 10-50 Joule, care pot fi aplicate şi fără anestezie prealabilă. Drogurile antiaritmice din clasa I A (chinidină, procainamidă) şi din clasa I C (flecainida, propafenona), la fel ca şi ibutilide au indicaţii în conversia medicamentoasă a



flutterului atrial, dar administrarea de agenţi din clasa I A trebuie precedată de un tratament cu digoxin, blocante beta-adrenergice sau verapamil, pentru a preveni accelerarea nedorită a frecvenţei ventriculare, prin propagarea integrală a undelor de flutter la ventriculi. *Electrostimularea atrială* “overdrive” poate fi realizată pe cale endovenoasă, sau transesofagiană, cu un pacemaker extern. Ea este indicată în formele repetitive şi refractare la droguri ale flutterului atrial, pentru a se evita şocurile electrice repetate şi numeroase. Procedura mai este indicată în cazurile cu risc anestezic, sau cu contraidicaţii pentru cardioversia electrică, cât şi în flutterul atrial care complică un cateterism cardiac, sau un studiu electrofiziologic. Ablaţia prin curenţi de radiofrecvenţă a flutterului atrial atacă “istmul” dintre inelul valvei tricuspide şi orificiul venei cave inferioare, întrerupând printr-o leziune lineară circuitul de reintrare al aritmiei şi realizează astfel *tratamentul curativ al aritmiei.* Eficienţa procedeelor ablative, de 90-100% a făcut ca în prezent ele să înlocuiască complet tratamentul chirurgical, reprezentând terapia de primă linie în formele cronice de flutter şi în cazurile cu recurenţe frecvente, sever simptomatice, sau refractare la terapia convenţională[5]. *Controlul frecvenţei ventriculare* poate fi realizat cu cea mai mare siguranţă, eficacitate şi economicitate prin digitali- zare. Deseori, sub influenţa digoxinei, flutterul se transformă în fibrilaţie auriculară, aritmie a cărei frecvenţă ventriculară este mai uşor controlabilă. Când flutterul atrial păstrează un caracter permanent, deşi a fost supus unei terapii agresive cu şocuri electrice, electrostimulare atrială sau droguri antiaritmice, digitalizarea sau administrarea de beta-blocante sau de verapamil, care deprimă conducerea atrioventriculară a undelor atriale, reducând rata de propagare a acestora la ventriculi (3:1-4:1) este soluţia recomandabilă. Dacă medicaţia este ineficientă, sau nu poate fi administrată din cauza unor restricţii impuse de hipotensiune, insuficienţa cardiacă sau efectele adverse, soluţia terapeutică rezidă în ablaţia totală a nodului atrioventricular, completată cu implantarea unui pacemaker VVIR. *Menţinerea ritmului sinusal* după conversia electrică sau medicamentoasă a flutterului atrial se face cu droguri antiaritmice. *Tratamentul antitahicardic* se adresează flutterului recurent, la pacienţii purtători de stimulatoare cardiace pentru boala nodului sinusal, care au şi funcţii antitahicardice şi care au fost programate adecvat pentru îndeplinirea acestui deziderat terapeutic.

I.3. Fibrilaţia atrială este una dintre cele mai frecvente tulburări de ritm, caracterizată printr-o depolarizare atrială total anarhică, dezorganizată, cu pierderea efectivă a contracţiei atriale.

I.3.1. *Epidemiologie:* afectează 4% din bolnavii cu cardiopatii organice, iar incidenţa sa creşte cu vârsta, de la 6,2/1000 la bărbaţii şi 3,8/1000 la femeile cu vârsta de 55-64 de ani, la 75,9/1000, şi respectiv, 62,8/1000 după vârsta de 85 de ani, fiind de 1,5 ori mai frecventă la sexul masculin.

I.3.2. *Etiopatogenie* şi *consecinţe hemodinamice:* Factorii de risc pentru fibrilaţia atrială sunt înaintarea în vârstă, sexul masculin, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică, cardiomiopatiile, obezitatea, hipertiroidia, şi în mai mică măsură astăzi, bolile valvulare (în mod particular valvulopatiile mitrale reumatice). Insuficienţa cardiacă congestivă poate fi o cauză sau o consecinţă a fibrilaţiei atriale; fibrilaţia atrială afectează 50% din bolnavii cu stenoză mitrală, sau cu insuficienţă cardiacă congestivă. Predictorii ecografici ai apariţiei aritmiei sunt dilatarea atrială, hipertrofia ventriculară stângă şi disfuncţia sistolică a ventriculului stâng. Fibrilaţia atrială paroxistică tinde să



devină permanentă la o treime din subiecţi. Fibrilaţia atrială paroxistică colinergică apărută în a doua jumătate a nopţii, de obicei la bărbaţi tineri şi fără boli cardiace organice, se datorează bradicardiei nocturne prin hipertonie vagală, care accentuează dispersia temporală a perioadelor refractare din miocardul atrial, făcând posibilă apariţia circuitelor de microreintrare. Propagarea excitaţiei pe aceste circuite este facilitată de faptul că stimularea vagală scurtează durata perioadei refractare a miocardului atrial. Stimularea simpatoadrenergică favorizează instalarea diurnă a fibrilaţiei atriale paroxistice, la bolnavii cu cardiopatii organice, şi în mod particular la aceia cu cardiopatie ischemică. Factorii precipitanţi ai formei adrenergice de fibrilaţie atrială sunt efortul, stressul, alcoolul, cafeina şi ceaiul. în funcţie de durata şi de modul său de terminare se clasifică în trei forme: paroxistică, persistentă şi permanentă. Fibrilaţia atrială *paroxistică* are o durată de cel mult 7 zile, adeseori mai scurtă de 24 de ore şi se converteşte spontan sau prin tratament medicamentos la ritm sinusal, cu relativă uşurinţă. Fibrilaţia atrială persistentă durează mai mult de o săptămână şi de obicei necesită pentru întrerupere o cardioversie electrică. Fibrilaţiei atriale *permanente* îi aparţin acei pacienţi la care tentativele de conversie electrică sau medicamentoasă ale aritmiei rămân fără succes. Consecinţele instalării fibrilaţiei atriale sunt *reducerea cu 25-30% a debitului cardiac, remodelarea cardiacă şi accidentele tromboembolice. Reducerea debitului cardiac* poate fi un factor precipitant al insuficienţei cardiace congestive. Ea se datorează desfiinţării sistolei atriale, sistolelor ventriculare ineficiente (precedate de diastolă scurtă, şi cu umplere ventriculară insuficientă), şi regurgitării mitrale sau tricuspidiene funcţionale generate de perturbarea mecanismului de închidere normal al acestor valve. În timp reducerea debitului cardiac, se accentuează, ca urmare a evoluţiei bolii cauzale, sau a remodelării dilatative a ventriculilor secundară tulburării de ritm, care generează o adevărată tahicardiomiopatie. Date clinice şi experimentale recente relevă faptul că dilatarea atrială progresivă observată în evoluţia fibrilaţiei atriale poate fi nu numai o cauză, ci şi o consecinţă a aritmiei, care supune atriul la un proces de *remodelare*. Ca urmare a acestui fenomen au loc modificări structurale ale miocitelor atriale, mediate de perturbarea fluxului transmembranar de calciu, modificări care se însoţesc de scurtarea perioadei refractare atriale şi de fragmentarea fibrelor miocardice prin benzi sau insule de fibroză, care la rândul lor au un rol major în autoîntreţinerea aritmiei şi justifică afirmaţia conform căreia "fibrilaţia atrială naşte fibrilaţie atrială". Ca urmare, la bolnavii cu fibrilaţie atrială paroxistică sau persistentă perioadele aritmice devin tot mai lungi, recurenţa fibrilaţiei se produce la intervale de timp din ce în ce mai scurte, iar obţinerea şi perenizarea ritmului sinusal, prin şoc electric extern şi droguri antiaritmice este din ce în ce mai dificilă. Efectele hemodinamice nefavorabile ale instalării fibrilaţiei atriale pot deveni catastrofice în prezenţa unor cardiopatii organice ca stenoza mitrală şi aortică severă, cardiomiopatia hipertrofică, amiloidoza cardiacă sau stenoza mitrală critică, în care din cauza disfuncţiei diastolice preexistente, contracţia atrială şi lungimea diastolei au o contribuţie majoră la asigurarea unui debit cardiac acceptabil. În aceste cazuri fibrilaţia atrială este un inductor potenţial de edem pulmonar acut şi/sau de hipotensiune arterială sistemică severă. Frecvenţa ventriculară crescută şi reducerea lungimii diastolei au efecte nefavorabile la coronarieni, accentuând dezechilibrul între necesităţile crescute de oxigen ale miocardului şi diminuarea perfuziei coronariene. Expresia clinică a agravării ischemiei miocardice este



criza “de angor” funcţional prelungit, care poate fi o problemă majoră a fibrilaţiei atriale din infarctul miocardic acut, sau de după o intervenţie chirurgicală de revasculari- zare miocardică. În sindromul de preexcitaţie, căile accesorii cu perioade refractare scurte conduc preferenţial numeroasele unde de fibrilaţie atrială la ventriculi, activitatea electrică a acestora fiind reprezentată de succesiunea rapidă a unor complexe QRS lărgite şi deformate, cu aspect de preexcitaţie maximală, astfel că fibrilaţia atrială echivalează din punct de vedere hemodinamic şi al riscului de moarte subită cu tahicardia ventriculară. *Accidentele tromboembolice* complică frecvent fibrilaţia atrială. Această aritmie este cauza cea mai frecventă a accidentelor embolice sistemice şi îndeosebi a infarctelor cerebrale. Proporţia emboliilor cerebrale clinic manifeste ale bolnavilor cu fibrilaţie auriculară creşte de la 6,7% în decada 50-59 de ani, la 36,2% după vârsta de 80 de ani. Bolnavii cu fibrilaţie auriculară “valvulară” au o incidenţă de 17 ori mai mare a emboliilor cerebrale decât pacienţii fibrilanţi fără leziuni valvulare. Chiar şi la pacienţii nevalvulari, incidenţa anuală a emboliilor cerebrale este de 3-5%, iar în afară de accidentele vasculare cerebrale simptomatice, există numeroase cazuri de infarcte cerebrale fără manifestări clinice, diagnosticate numai de către tomografia computerizată.

I.3.3. *Clinic:* Simptomatologia este foarte diferită, de la total asimptomatici (20%) până la simptome severe de tip sincopă, în funcţie de neregularitatea ritmului şi de frecvenţa ventriculară. Acuzele principale constau în palpitaţii, dispnee, ameţeli, sincope, oboseală, angină. Din punct de vedere al complicaţiilor acestea sunt legate de apariţia evenimentelor embolice cerebrale, periferice sau pulmonare, a insuficienţei cardiace şi a tahicardiomiopatiei în situaţia unei frecvenţe ventriculare crescute (110-120/min), timp îndelungat. La examenul obiectiv pulsul periferic este neregulat, inegal ca intensitate, cu deficit de puls dacă frecvenţa centrală este crescută.

I.3.4. *Paraclinic:* Electrocardiograma evidenţiază o activitate atrială, unde ”f” de fibrilaţie care îşi schimbă continuu amplitudinea, durata, direcţia, cu frecvenţa de 350-600/min, ritmul ventricular fiind neregulat, frecvenţa medie 120-150/min. Studiul electrofiziologic oferă diagnosticul de certitudine în faţa unei tahicardii cu frecvenţă crescută şi complex QRS larg.

I.3.5. *Tratament:* Strategiile terapeutice în fibrilaţia atrială au la bază trei opţiuni fundamentale: restabilirea şi menţinerea ritmului sinusal, controlul frecvenţei ventriculare şi prevenirea accidentelor embolice; dintre acestea ultima opţiune este obligatorie, întrucât “ţinta primară” a terapiei trebuie să fie protecţia creierului. La toţi pacienţii cu factori de risc embolie tratamentul de lungă durată cu anticoagulante orale este obligatoriu deoarece el reduce substanţial posibilitatea injuriei cerebrale atunci când se obţin valori ale INR de 2,0-3,0. *Restabilirea ritmului sinusal* se poate face prin şoc electric extern sau prin conversie medicamentoasă. Conversia electrică de urgenţă a fibrilaţiei auriculare este necesară şi indicată în cazurile compromise hemodinamic şi în fibrilaţia atrială din sindromul de preexcitaţie, indiferent de vechimea aritmiei. Conversia electrică electivă a aritmiei se face în cazurile de fibrilaţie atrială cu durată îndelungată (fibrilaţie atrială persistentă), fără degradare hemodinamică. *Conversia electrică electivă* este precedată de tratamentul anticoagulant oral. Administrarea prealabilă de droguri antiaritmice care scad pragul de defibrilare electrică creşte rata de succes a conversiei electrice elective. în mod tradiţional, şocul electric iniţial are energia de 200 Joule, iar



dacă el nu restabileşte ritmul sinusal, energia este crescută treptat spre 360 Joule. *Conversia medicamentoasă (chimică)* se adresează cazurilor stabile hemodinamic, cu o fibrilaţie atrială relativ recent instalată (paroxistică). Avantajele restabilirii şi menţinerii ritmului sinusal sunt ameliorarea simptomelor, creşterea debitului cardiac, profilaxia accidentelor embolice şi întreruperea fenomenelor de remodelare. Dezavantajele sunt acelea ale obligativităţii tratamentului de lungă durată cu antiaritmice şi ale acceptării riscurilor inerente de efecte adverse şi proaritmice pe care acestea le presupun. Antiaritmicele se administrează bolnavilor cu fibrilaţie auriculară cu următoarele scopuri: obţinerea ritmului sinusal, facilitarea conversiei electrice prin reducerea pragului de defibrilare, prevenirea recurenţei precoce postconversie electrică şi menţinerea ritmului sinusal pe termen lung, transformarea fibrilaţiei atriale în flutter atrial, care poate fi ulterior terminat prin pacing antitahicardic, ablaţie de radiofrecvenţă sau şoc electric extern sau endocavitar. Conversia cu droguri administrate pe cale orală utilizează chinidina, dofetilide, propafenona, flecainide sau amiodaronă. În fibrilaţia atrială paroxistică sau recentă, doza unică de 600 mg propafenonă, sau de 300 mg flecainide termină fibrilaţia atrială la 70- 80% din pacienţi în maximum patru ore de la administrare, fără efecte adverse notabile. *Menţinerea ritmului sinusal după conversia fibrilaţiei atriale paroxistice* obligă la o profilaxie permanentă cu antiaritmice, întrucât peste 90% din pacienţi dezvoltă recurenţe. Drogurile din clasa I C, propafenona şi flecainida par a avea cea mai mare eficienţă, dar nu trebuie administrate la pacienţii cu antecedente de infarct miocardic. Ca droguri de a doua opţiune sau la pacienţii cu hipertensiune arterială, ischemie activă sau insuficienţă cardiacă se preferă amiodaronă. *Controlul frecvenţei ventriculare* în fibrilaţia atrială permanentă are ca obiective prevenirea insuficienţei cardiace şi ameliorarea calităţii vieţii. El poate fi realizat cu digoxin, verapamil, diltiazem, beta-blocante sau prin ablarea joncţiunii ventriculare şi cardiostimularea electrică permanentă VVIR. Avantajele acestei strategii terapeutice sunt un control acceptabil al simptomelor printr-o terapie mai simplă şi mai ieftină decât aceea de restabilire şi menţinere a ritmului sinusal, cât şi o completă evitare a riscului proaritmic al medicamentelor. Dezavantajele controlului frecvenţei ventriculare sunt persistenţa neregularităţii contracţiilor cardiace, care este percepută sub formă de palpitaţii de către o proporţie substanţială a pacienţilor, o ameliorare hemodinamică mai modestă decât aceea oferită de reinstalarea ritmului sinusal, riscul bradicardiei iatrogene simptomatice, care necesită implantarea unui pacemaker permanent şi obligativitatea tratamentului continuu cu anticoagulante orale. Ca opţiune terapeutică de primă linie controlul frecvenţei ventriculare este indicat în cazurile de fibrilaţie atrială fără simptome (palpitaţii, oboseală, dispnee de efort sau sincopă) care să forţeze restabilirea ritmului sinusal, în cazurile de fibrilaţie atrială veche, sau cu alte contraindicaţii pentru tentativa de conversie a aritmiei, legate de probabilitatea redusă a succesului acesteia, cât şi cazurile cu risc proaritmic important (cardiomegalie excesivă, insuficienţă cardiacă). Glicozizii digitalici sunt indicaţi în prezenţa insuficienţei cardiace, sau a hipotensiunii arteriale, dar trebuie avut în vedere că prin efectele sale vagotonice digoxina controlează bine frecvenţa cardiacă numai în repaus şi nu previne creşterea excesivă a frecvenţei cardiace la efort. De aceea, digoxina este indicată în mod particular pacienţilor în vârstă, mai puţin capabili de eforturi fizice importante. La restul pacienţilor, frecvenţa ventriculară poate fi controlată cu beta-blocante, diltiazem sau verapamil; acesta din urmă pare a preveni remodelarea atrială. O problemă a antago-



niştilor calciului şi a beta-blocantelor este supradozarea care, prin limitarea excesivă a creşterii frecvenţei cardiace, poate reduce capacitatea de efort a pacienţilor tineri, întrucât frecvenţa ventriculară excesivă cauzează remodelare şi tahicardiomiopatie dilatativă, aprecierea calităţii tratamentului de control medicamentos al frecvenţei cardiace şi titrarea posologiei drogurilor care blochează conducerea excitaţiei prin joncţiunea atrioventriculară se cere a fi corect apreciată prin electrocardiografie Hoher. Tratamentul intervenţional al fibrilaţiei atriale paroxistice are ca scop eliminarea zonelor de automatism rapid responsabile de iniţierea fibrilaţiei atriale, şi modificarea substratului care permite întreţinerea ei, prin izolarea cu radiofrecvenţă a venelor pulmonare la nivelul atriului stâng. În fibrilaţia atrială permanentă, la pacienţi foarte simptomatici, la care tratamentul medicamentos este ineficient sau generează efecte adverse importante se poate efectua ablaţia prin radiofrecvenţă a joncţiunii atrioventriculare urmată de implantarea unui stimulator cardiac ventricular, de tip VVIR.

II. Aritmiile ventriculare

Aritmiile ventriculare pot exista pe un cord structural normal, dar mai ales ca şi complicaţii în contextul unei afectări structurale cardiace diverse, expunând astfel pacientul la un risc crescut de moarte subită. Mecanismele care stau la baza aritmiilor ventriculare sunt: tulburările de formare a impulsului (automatism crescut, activitate declanşată) şi tulburări de conducere a impulsului de tip reintrare. Activitatea declanşată de postpotenţiale tardive poate declanşa atât extrasistole, dar şi tahicardii ventriculare polimorfe.

II.1. Extrasistolia ventriculară este reprezentată de un complex QRS cu depolarizare ventriculară precoce, având originea în orice punct al ventriculilor, şi o durată de peste 120 msec.

II. 1.1. *Etiologie:* Cele mai frecvente cauze sunt reprezentate de cardiopatia ischemică, miocardite, prolaps de valvă mitrală şi displazia aritmogenă de ventricul drept. De asemenea, ele pot apărea fiind favorizate de ischemie, inflamaţie, hipoxie sau dezechilibre electrolitice care afectează celula miocardică. Ele pot apărea şi pe cord sănătos, la emoţii, stres sau mai ales după consum excesiv de alcool, cafea, ceai, tutun.

II. 1.2. *Clinic:* Simptomele constau în palpitaţii, disconfort toracic sau la nivelul gâtului, datorate forţei contractile mai mari a bătăii postextrasistolice. Examenul fizic evidenţiază prezenţa bătăilor premature, urmate de o pauză mai lungă, postextrasistolică.

II. 1.3. *Paraclinic:* Electrocardiografie unda P este absentă, iar complexul QRS este larg, peste 120 msec, cu aspect de bloc de ramură, în funcţie de originea extrasistolei, urmată de o pauză compensatorie. În funcţie de frecvenţa de apariţie ele pot fi izolate, dar şi bigeminate, trigeminate sau cvadrigeminate. După morfologie sunt monomorfe şi polimorfe (provin din mai multe focare), iar în funcţie de asociere pot fi unice, dublete, triplete sau cu tendinţă la organizare în tahicardie ventriculară. Aceste aspecte pot fi surprinse şi cuantificate pe monitorizarea Hoher ECG de 24 ore.

II. 1.4. *Tratament:* Decizia de tratament în extrasistolia ventriculară pleacă de la următoarele trei criterii: numărul extrasistolelor, forma şi modul lor de grupare şi boala de cord pe care o complică. *Tratamentul extrasistolelor ventriculare în absenţa unei cardiopatii organice* constă în psihoterapie şi în înlăturarea factorilor precipitanţi, cafea, tutun, ceai, cacao, ciocolată, cola, alcool. Dacă pacienţii se plâng de palpitaţii, asocie-



rea între un drog anxiolitic în doze mici şi un beta-blocant este suficientă. Chiar şi extrasistolia frecventă, cu salve de tahicardie ventriculară nesusţinută, sau cu peste 30 extrasistole pe oră are un caracter benign la persoanele fără anomalii structurale cardiace, dacă aspectul compexelor QRS extrasistolice este monomorf şi în consecinţă nu necesită un tratament antiaritmic. *Tratamentul extrasistolelor ventriculare la bolnavii cu cardiopatii organice şi complicaţii acute* are ca fundament măsurile terapeutice de corecţie a ischemiei din sindroamele coronariene acute (tromboliză, angioplastie, reversie medicamentoasă a spasmului coronar), controlul hemodinamic al insuficienţei cardiace severe, sau al edemului pulmonar acut şi tratamentul specific al miocarditelor sau pericarditelor. În infarctul miocardic acut şi în angina pectorală instabilă suprimarea extrasistolelor ventriculare poate fi realizată de administrarea lidocainei într-un bolus urmat de o perfuzie. Utilizarea de rutină a acestei terapii nu este recomandabilă întrucât "aritmiile de alarmă" nu au un risc prognostic clar, iar tratamentul cu lidocaină nu a redus mortalitatea spitalicească la pacienţii monitorizaţi. Insuficienţa cardiacă severă şi edemul pulmonar acut se asociază deseori cu extrasistolia ventriculară. Controlul acesteia se realizează de regulă prin compensarea bolnavului şi rareori necesită administrarea de antiaritmice; amiodarona sau mexiletinul sunt recomandate pentru absenţa efectului inotrop negativ, iar blocantele beta-adrenergice, ca parte a strategiei moderne de tratament a insuficienţei cardiace pot, la rândul lor, influenţa în sens favorabil extrasistolia ventriculară, reducând prevalenţa morţii subite a acestei categorii de bolnavi. În aritmiile ventriculare din miocardite şi pericardite, tratamentul este justificat de extrasistolele ventriculare frecvente, sau de tahicardia ventriculară nesusţinută. Amiodarona pare a fi agentul antiaritmic de elecţie, iar durata administrării sale se va extinde pe o perioadă de 2-3 luni[6]. *În infarctul miocardic vechi,* cu o fracţie de ejecţie mai mare de 35% şi cu extrasistole ventriculare asimptomatice prima opţiune terapeutică este administrarea blocantelor beta-adrenergice, droguri care suprimă extrasistolele ventriculare repetitive la numeroşi pacienţi şi prelungesc durata vieţii; la astfel de bolnavi tratamentul cu amiodaronă deşi este activ faţă de extrasistole şi reduce prevalenţa morţii subite, nu influenţează mortalitatea generală. Alte droguri antiaritmice, precum encainide sau flecainide, deşi suprimă extrasistolele ventriculare cresc mortalitatea generală; moricizina controlează extrasistolia ventriculară cu preţul unor efecte proaritmice pronunţate, dar nu pare a creşte mortalitatea generală. Mai dificil este tratamentul bolnavilor care asociază la un infarct miocardic vechi, o fracţie de ejecţie mult deprimată, potenţiale tardive şi extrasistole ventriculare numeroase, repetitive şi simptomatice. În astfel de cazuri, revascularizarea arterei zonei de infarct şi a altor leziuni coexistente, ca şi anevrismectomia poate avea efecte salutare. Blocantele beta-adrenergice pot fi încercate, şi dacă sunt eficiente şi bine tolerate sunt un tratament de elecţie. În cazurile cu răspuns incomplet, alternativa o constituie amiodarona, sau un alt agent antiaritmic, selecţionat prin testare electrofiziologică. *Cardiomiopatiile dilatative* şi *cardiomiopatiile hipertrofice* sunt expuse unui risc major de moarte subită, corelat cu prezenţa în peste 90% din cazuri a extrasistolelor ventriculare complexe, şi în cel puţin 50% din cazuri a tahicardiilor ventriculare nesusţinute. La pacienţii cu cardiomiopatii dilatative aflaţi în insuficienţa cardiacă, controlul decompensării poate aboli manifestările ectopice ventriculare, iar administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei ajută atât la controlul insuficienţei cardiace, cât şi la acela al aritmiei extrasistolice. Moartea subită



este un eveniment obişnuit în evoluţia cardiomiopatiei hipertrofice, afectând mai frecvent pacienţii tineri, cu vârsta sub 20 ani, cu antecedente ereditare de cardiomiopatie hipertrofică şi de moarte subită, la care anamneza evidenţiază sincope, iar monitorizarea Holter sau electrocardiograma standard relevă extrasistole ventriculare frecvente şi multiforme, sau episoade susţinute/nesusţinute de tahicardie ventriculară, eventual precipitate de efort. Blocantele beta-adrenergice au avantajul teoretic de a combina acţiunea antiaritmică cu efectul inotrop negativ, care diminuă gradul obstrucţiei, creşte debitul cardiac şi ameliorează capacitatea de efort şi simptomele, dar influenţa acestor droguri asupra duratei vieţii nu este clară. Amiodarona este indicată la bolnavii cu sincope prin aritmii ventriculare, având şi avantajul adiţional al protecţiei faţă de fibrilaţia atrială, dar ca şi în cazul drogurilor precedente, efectul său de profilactizare a morţii subite disritmice este incert.

II.2. **Tahicardia ventriculară** reprezintă o succesiune de minim 3-4 complexe de origine ventriculară, consecutive, cu aceeaşi morfologie sau cu morfologii diferite, cu o frecvenţă de peste 100/min. Tahicardia ventriculară este cea mai frecventă cauză de moarte subită cardiacă.

II.2.1. *Etiopatogenie:* Substratul său clinic cel mai obişnuit este cardiopatia ischemică. Suportul morfologic şi funcţional al tahicardiei ventriculare "ischemice" este reprezentat de zonele cicatriceale rezultate din vindecarea unor vechi infarcte, şi/sau de ischemia permanentă sau episodică, promotoare de instabilitate electrică miocardică. În perioada acută a infarctului miocardic tahicardia ventriculară este de obicei generată de focare de automatism ectopic capabile de depolarizare diastolică lentă, sau este produsă de microreintrările care au loc la limita dintre zona de infarct şi miocardul viabil. După infarctul miocardic acut, predictori ai unei tahiaritmii ventriculare spontane şi letale sunt reducerea fracţiei de ejecţie, episoadele de tahicardie ventriculară nesusţinută, sincopele, potenţialele tardive ventriculare şi studiul electrofiziologic inductor de tahicardie ventriculară susţinută, iar mecanismul electrofiziologic predominant este mişcarea de reintrare. Numeroase alte cardiomiopatii, nonischemice pot cauza tahicardii ventriculare susţinute: cardiomiopatia dilatativă sau hipertrofică, sarcoidoza, miocardita acută, displazia aritmogenă de ventricul drept, boala Chagas, sau distrofiile musculare, afecţiuni în care mecanismul aritmogenic obişnuit este condiţionat de obicei tot de un circuit de reintrare din sistemul His-Purkinje, circuit care poate fi blocat prin administrarea de antiaritmice sau întrerupt prin ablaţie de radiofrecvenţă, ori prin cardiostimulare antitahicardică cu un pacemaker extern sau implantat. Tahicardiile ventriculare dezvoltate pe fondul unei alungiri a intervalului QT pot fi determinate genetic, sau sunt secundare diselectrolitemiei, bradiaritmiilor majore, sau tratamentului cu medicamente care prin alungirea duratei potenţialului monofazic de acţiune al miocardului ventricular accentuează gradul de dispersie temporală al perioadelor refractare din fibrele miocardice adiacente, favorizând fenomene de microreintrare, sub forma reexcitaţiei focale. Atât forma monomorfă, cât şi forma polimorfa a tahicardiei ventriculare pot surveni şi în absenţa unor anomalii structurale cardiace, ca boli "electrocardiografice" ale inimii.

II.2.2. *Clinic:* Simptomele care apar în timpul tahicardiei ventriculare depind de frecvenţa ventriculară, durata aritmiei şi boala cardiacă subiacentă. Episoadele susţinute se însoţesc de palpitaţii, angină, astenie, dispnee, sincopă. Degenerarea în fibrilaţie



ventriculară, în absenţa unor măsuri terapeutice, duce la moarte subită cardiacă. Frecvenţa cardiacă din timpul tahicardiei nu compromite de obicei hemodinamica dacă are o valoare sub 150 bătăi/minut, iar inima este indemnă de anomalii structurale. Când frecvenţa cardiacă depăşeşte 200 bătăi/minut, pacienţii dezvoltă brusc dispnee, vertij, amauroză şi sincopă prin oprire cardiorespiratorie, cauzată de transformarea tahicardiei într-o fibrilaţie ventriculară pasageră, fenomen ce are loc îndeosebi la bolnavii cu cardiopatie ischemică. În cazurile cu frecvenţe ventriculare de 150-200/minut, pacienţii cu inimă normală, sau cu funcţia ventriculară stângă nedeprimată tolerează acceptabil aritmia timp de câteva zeci de minute sau ore; intervalul de toleranţă este mai scurt la bolnavii cu cardiopatii organice, care dezvoltă insuficienţă cardiacă congestivă, edem pulmonar acut sau şoc cardiogen, dacă aritmia nu se întrerupe spontan, sau prin tratament în câteva zeci de minute. Chiar şi atunci când o tahicardie ventriculară are frecvenţa de 100-120/minut, fără a fi sever sau câtuşi de puţin simptomatică, ea trebuie considerată ca un predictor de moarte subită, dacă apare la un pacient cu o cardiopatie organică, întrucât prezenţa ei semnalizează existenţa unui substrat anatomic şi electrofiziologic, care poate oricând genera o formă clinică malignă a aritmiei.

II.2.3. *Paraclinic:* Electrocardiograma evidenţiază o frecvenţă ventriculară 100-250/min, ritm regulat sau discret neregulat, durata QRS peste 120 msec. De asemenea se observă disociaţie atrio-ventriculară, capturi sau fuziuni ventriculare. Aspectul caracteristic al tahicardiilor ventriculare polimorfe le-a atras denumirea de “torsade ale vârfurilor”, iar criteriile care le definesc sunt: debutul printr-o extrasistolă ventriculară tardivă, cu fenomen R/T, urmată de o succesiune rapidă de complexe QRS cu frecvenţe de 150-300/minut, care durează 5-30 secunde; uneori ciclul cardiac care precede extrasistola iniţiatoare este mai lung decât ciclul de ritm sinusal obişnuit, complexe QRS cu o fază rapidă, cu vârf ascuţit, urmată de o fază lentă, de sens invers şi cu vârful rotunjit, a căror amplitudine descreşte progresiv de la 3 mV la 0,8 mV, odată cu inversarea sensului de orientare al vârfurilor ascuţite şi rotunjite, inversare care generează aspectul de torsiune a acestora în jurul liniei izoelectrice. Studiul electrofiziologic poate, pe lângă diagnostic, să deceleze mecanismul de inducere precum şi să ofere detalii prognostice.

II.2.4. *Tratament:* Tratamentul tahicardiei ventriculare depinde de severitatea alterărilor hemodinamice pe care le generează şi de contextul clinic în care survine, respectiv de prezenţa sau absenţa unui infarct miocardic. *Tratamentul pe termen lung al tahicardiilor ventriculare ischemice* constă în prevenirea sau întreruperea recurenţelor aritmice cu ajutorul a patru categorii de agenţi sau metode: medicaţia antiaritmică, chirurgia de excizie, sau crioablaţie a focarelor ectopice, sau a căilor de reintrare, ablaţia prin cateter cu ajutorul curenţilor de radiofrecvenţă şi implantarea de defibrilatoare cardiace automate. In ultimii ani utilizarea drogurilor antiaritmice selectate prin testări electrofiziologice şi implantarea de defibrilatoare automate par a fi metodele cele mai utilizate, iar defibrilatorul implantabil şi-a dovedit superioritatea în reducerea prevalenţei morţii subite faţă de drogurile antiaritmice, sotalol, amiodaronă şi blocante beta-adrenergice, acceptate ca având o eficienţă profilactică demonstrată în terapia de lungă durată. Procedeele de revascularizare miocardică, constând în anevrismectomie şi excizia “în orb” a zonelor cicatriceale au adeseori efecte benefice. *Tratamentul tahicardiilor ventriculare nonischemice* nu diferă în mod substanţial de acela al tahicardiei ventricu-



lare din infarctul miocardic. La bolnavii cu cardiomiopatii dilatative profilaxia cronică a recidivelor tahicardice se realizează optim cu ajutorul defibrilatorului implantabil. Alternativa medicamentoasă constă în administrarea de amiodaronă, mexiletin sau blocante betaadrenergice. În cardiomiopatia hipertrofică tratamentul cu blocante betaadrenergice, disopiramid şi amiodaronă s-a dovedit inferior defibrilatorului implantabil. Un grup heterogen şi puţin numeros de pacienţi, cu tahicardii ventriculare declanşate de catecolamine, de stresul psiho-emoţional, sau de administrarea de isopropil noradrenalină, care au de obicei pe un cord sănătos, sau uneori o cardiopatie organică răspund la tratamentul beta-blocant sau cu antagonişti ai calciului; o parte din aceşti bolnavi, cu un complex QRS având aspect de bloc de ram drept şi cu deviaţie axială stângă, a cărui origine este în porţiunea inferioară a septului interventricular răspund favorabil la administrarea de adenozină. Tahicardia ventriculară din cardiomiopatia ventriculară dreaptă izolată, termen sinonim cu displazia aritmogenă de ventricul drept, beneficiază de tratament cu amiodaronă. Tahicardia ventriculară bidirecţională este cel mai adesea cauzată de toxicitatea digitalică, şi se tratează etiologic. Tratamentul în sindroamele de alungire a intervalului QT are ca obiective suprimarea torsadelor, stabilizarea pe termen scurt a recurenţelor şi prevenirea pe termen lung a sincopei şi a morţii cardiace subite. Dintre mijloacele terapeutice, patru au un rol major: blocantele beta-adrenergice, cardiostimularea electrică permanentă, ablaţia chirurgicală a ganglionului simpatic cervical superior stâng şi defibrilatorul implantabil. Suprimarea torsadelor de vârf poate fi realizată prin administrarea intravenoasă promptă de sulfat de magneziu, care acţionează favorabil şi în absenţa hipomagneziemiei, fiind deosebit de eficace în cazurile de torsadă produse de chinidină. Efecte similare de abolire a aritmiei au şi lidocaina, mexitilul sau propranololul, acesta din urmă producând o scurtare evidentă a intervalului QT. În administrarea cronică, blocantele beta-adrenergice au efect preventiv şi reduc prevalenţa morţii subite la bolnavii cu sindrom QT lung congenital.

În pofida progreselor tehnologice de diagnostic şi de tratament, prevenirea morţii subite aritmice rămâne încă o problemă cu mare impact social prin numărul mare de morţi subite în populaţia cu risc neidentificată şi netratată în populaţia generală.

III. Bradiaritmiile şi tulburările de conducere atrioventriculare

Prin bradicardie se înţelege o scădere sub 60 bătăi/minut a ritmului cardiac. Bradicardia poate fi cauzată de deprimarea automatismului sinusal, de blocarea impulsului sinusal în joncţiunea sinoatrială, sau de întreruperea intermitentă ori permanentă a propagării impulsului sinusal prin nodul atrioventricular şi fasciculul Hiss. Consecinţele hemodinamice şi clinice ale bradicardiilor depind de natura acestora, de nivelul la care coboară frecvenţa cardiacă şi de condiţiile patologice cardiace coexistente, dintre care cele mai importante sunt disfuncţia ventriculară stângă, dilatarea sau hipertrofia ventriculară stângă şi obstacolele mecanice în calea ejecţiei ventriculare, cauzate de cardiomiopatia hipertrofică, de stenoza aortică valvulară sau de stenoza pulmonară infundibulară ori valvulară. Astfel, bradicardia sinusală a sportivilor, sau aceea care survine în timpul somnului la persoanele sănătoase poate coborî la valori de 35-40 bătăi cardiace/minut fără a genera simptome, datorită conservării unui debit cardiac adecvat, ca urmare a creşterii umplerii diastolice ventriculare şi debitului sistolic prin intermediul mecanismului Starling. Dimpotrivă, reducerea frecvenţei cardiace prin bradicardie



sinusală, sau prin bloc atrioventricular, cât şi disociaţia atrioventriculară din blocul atrioventricular total, la un bolnav cu o dilatare cardiacă majoră, sau cu o hipertrofie ventriculară stângă importantă are drept efect reducerea debitului cardiac, scăderea perfuziei cerebrale, coronare şi renale şi apariţia semnelor de suferinţă neurologică (sincope) şi/sau de insuficienţă cardiacă şi renală. Conductibilitatea constituie capacitatea de propagare a potenţialului de acţiune de la nivelul pacemaker-ului principal (nodul sinoatrial în condiţii fiziologice) la celulele miocardice contractile (atriale şi ventriculare), declanşând depolarizarea şi contracţia acestora[6].

A fost imaginată şi ulterior dezvoltată o metodă terapeutică cunoscută sub termenul de *cardiostimulare electrică*; ea realizează suplinirea artificială a funcţiei de automatism a inimii sau controlul unor aritmii cardiace complexe. Electrostimularea cardiacă a devenit, în ultimele decenii, terapia de elecţie a bradiaritmiilor simptomatice, prevenind accidentele neurologice şi moartea subită. Sistemul de cardiostimulare constă într-un generator de impulsuri electrice, conectat la unul sau doi electrozi conductori ataşaţi inimii, sau aplicaţi pe ţesuturile din vecinătatea acesteia. Cardiostimularea electrică permanentă se realizează cu ajutorul unui sistem integral implantabil acum, în care stimulatorul cardiac este situat într-un buzunar subcutan, iar impulsurile electrice emise de către acesta sunt conduse la inimă fie prin catetere electrod endovenoase, care sunt poziţionate în contact cu endocardul atriului sau ventriculului drept, fie prin electrozi epicardici, implantaţi în miocard prin toracotomie[7].

Codificarea universală a pacemaker-elor a fost introdusă încă din 1974 când se referea doar la trei poziţii, şi ulterior revizuită pentru ca, în momentul de faţă, să se afle în uz cea din anul 2002 a Comitetului NASPE (National American Society of Pacing and Electrophysiology) împreună cu BPEG (British Pacing and Electrophysiology Group) ca răspuns la necesitatea unui cod conversaţional care să exprime clar prezenţa unor caracteristici speciale ale dispozitivelor implantabile, dincolo de funcţia de bază, pacing-ul antibradicardic (tabelul 11.3)[8].

Tabelul 11.3. Codificarea NASPE (National American Society of Pacing and Electrophysiology)/BPEG (British Pacing and Electrophysiology Group) revizuită pentru pacing-ul antibradicardic

Poziția:	I	II	III	IV	V
Categoria:	Camera stimulată	Camera detectată	Răspunsul la detecție	Modularea de frecvență	Pacing Multisite
Literele folosite:	O Fără	O Fără	O Fără	O Fără	O Fără
	A Atriu	A Atriu	T Triggered	R Modulare de frecvență	A Atriu
	V Ventricul	V Ventricul	I Inhibat		V Ventricul
	D Dual A+V	D Dual A+V	D Dual T+I		D Dual A+V
Numit numai de producător:	S Single A sau V	S Single A sau V			

Bernstein, A.D., et al. PACE 2002; 25:260-264



Toate cele cinci poziţii sunt utilizate exclusiv pentru descrierea pacing-ului antibradicardic. Poziţiile I, II şi III menţionează camerele unde au loc stimularea, detecţia şi respectiv răspunsul la detecţie (declanşare sau inhibiţie). Poziţia IV este utilizată numai pentru indicarea prezenţei (R) sau absenţei (O) unui mecanism de modulare a frecvenţei. Poziţia V se utilizează pentru a indica dacă este sau nu (O) prezent pacing- ul multisite fie la nivelul atriului (A), fie la nivelul ventriculului (V), fie în ambele camere (D).

Recomandările de cardiostimulare permanentă în bradiaritmii s-au bazat pe o evaluare extensivă a literaturii din domeniu coroborat cu concluziile marilor trialuri efectuate. Acolo unde literatura nu oferă răspunsuri complete, mai ales în situaţii în care alte intervenţii terapeutice nu pot înlocui cardiostimularea, recomandările se bazează pe consensul experţilor[9]. Decizia de implantare a unui dispozitiv cardiac face apel la judecata profundă a clinicianului care trebuie să determine natura permanentă şi ireversibilă a afectării sistemului de conducere.

Societatea Europeană de Cardiologie şi European Heart Rhythm Association au publicat noul ghid de tratament prin cardiostimulare electrică şi terapie de resincronizare cardiacă în iunie 2013. Cele mai importante recomandări pentru practica clinică se referă la abordarea pacientului din perspectiva prezenţei bradicardiei şi a simptomelor legate de aceasta. Bradicardia este clasificată în două forme, persistentă şi intermitentă, cea din urmă cu sau fără bradicardie spontană documentată. Indicaţia de cardiostimulare depinde de corelaţia dintre bradicardie şi simptome. De asemenea, indicaţiile de cardiostimulare în boala nodului sinusal şi în tulburările de conducere atrio-ventriculare sunt mult simplificate. În sincopa fără etiologie se recomandă utilizarea dispozitivelor implantabile de înregistrare tip Holter ECG pe termen lung, de tip loop-recorder. Înregistrarea de către aceste dispozitive a unor pauze mai lungi de 6 secunde, dar care sunt asimptomatice constituie indicaţie de cardiostimulare permanentă. O altă indicaţie nouă de cardiostimulare permanentă este reprezentată de sincopa la pacientul cu bloc de ramură şi PR lung (>300 ms), mai ales la pacienţii vârstnici şi care asociază boală cardiacă structurală. Sunt prezentate, de asemenea, noi perspective şi recomandări cu privire la complicaţiile cardiostimulării, locuri alternative de pacing în ventriculul drept, anticoagularea perioperatorie, pacing-ul şi explorarea imagistică prin rezonanţă magnetică, precum şi monitorizarea pacienţilor de la distanţă. În concluzie, noul ghid al Societăţii Europene de Cardiologie sumarizează rezultatele noilor trialuri care au urmărit pacing- ul cardiac la pacienţii cu bradiaritmii, oferind astfel recomandări pentru practica clinică bazate pe dovezi[10].

Astfel, în mod practic, indicaţiile de cardiostimulare sunt împărţite pe trei categorii, pacienţi cu bradicardie persistentă, pacienţi cu bradicardie intermitentă documentată şi pacienţi cu sincope şi bradicardie suspectată, dar nedocumentată (tabelul 11.4).

III.1. **Aritmia respiratorie** constă în variaţia ritmului sinusal cu ciclul respirator. în inspir frecvenţa de descărcare a nodului sinusal este mai mare decât în expir, ceea ce determină apariţia aritmiei respiratorii. Se caracterizează printr-o variaţie fazică a ciclului sinusal (intervalul P-P), astfel că durata maximă a ciclului sinusal minus durata minimă a ciclului sinusal depăşeşte 120 msec.

III.1.1. *Etiologie:* este cea mai frecventă formă de aritmie, considerată aspect al normalului la tineri. Incidenţa ei scade odată cu vârsta sau în contextul unei disfuncţii



a sistemului nervos vegetativ (neuropatia diabetică). Apare favorizată de o sensibilitate vagală crescută sau în context patologic în intoxicaţia digitalică.

III.1.2. *Clinic:* pulsul este neregulat, variabil cu fazele respiratorii. Uneori poate genera ameţeli sau chiar sincope dacă pauzele sinusale sunt excesiv de lungi.

III.1.3. *Paraclinic:* Electrocardiograma decelează unde P de aspect normal, uneori cu o morfologie diferită, în funcţie de focar, intervalul PR peste 120 msec, variaţii fazice ale ciclului sinusal P-QRS-T.

III.1.4. *Tratament:* constă în creşterea frecvenţei cardiace, fie prin efort fizic, fie farmacologic dacă simptomatologia o impune (efedrină, atropină).

III.2. **Blocul sinoatrial** este o tulburare de conducere sino-atrială, depolarizarea nodului sinusal fiind întârziată sau chiar nu se poate transmite miocardului atrial.

Tabelul 11.4. Indicaţiile cardiostimulării electrice permanente, Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie, 2013

Pacienți cu bradicardie persistentă (sinusală sau bloc AV)
1. Când simptomele pot fi atribuite în mod cert bradicardiei datorate blocului sinoatrial sau atrioventricular
2. La pacienți cu bloc AV gradul 2 tip 2 indiferent de simptome
3. Când simptomele sunt probabil datorate bradicardiei, chiar dacă nu există dovezi clare
Pacienți cu bradicardie intermitentă documentată (sinusală sau bloc AV)
4. La pacienți cu bradicardie simptomatică documentată și datorată blocului sinoatrial sau atrioventricular
5. La pacienți cu bloc AV gradul 2 tip 2 și gradul 3 indiferent de simptome
6. În sincopa reflexă, recurentă, apărută la pacienți peste 40 ani, la care au fost documentate pauze datorate blocului sinoatrial sau atrioventricular
Pacienți cu sincope și bradicardie suspectată dar nedocumentată
7. La pacienți cu bloc de ramură intermitent și la cei cu bloc de ramură și studiu electrofiziologic pozitiv definit ca interval HV ≥70 ms, sau la cei cu bloc AV gradul 2 sau 3 demonstrat prin stimulare programată sau provocare farmacologică
8. La pacienți selectați, cu sincopă neexplicată, în prezența blocului de ramură
9. În sindromul de sinus carotidian (dominant cardioinhibitor) și sincope recurente
10. Poate fi indicat la pacienți peste 40 ani, cu răspuns cardioinhibitor la testul Tilt, care asociază sincope recurente frecvente, la care altă modalitate terapeutică a fost ineficientă

III.2.1. *Etiologie:* afectări acute, tranzitorii (supradozaj de amiodaronă, digitală, boală ischemică coronariană, post chirurgie cardiacă, şoc electric extern) sau afectări cronice (boală mitrală, amiloidoză, mixedem, postoperator sau după stări infecţioase).

III.2.2. *Clinic:* uneori, prin impactul hemodinamic produce ameţeli, presincopă/sincopă.

III.2.3. *Paraclinic:* Electrocardiografie aritmia este identificată printr-o pauză datorată absenţei undei P, a cărei durată este un multiplu al intervalului P-P. Are trei forme, blocul sino-atrial de gradul I, II şi III (I şi III nu pot fi identificate pe elec-



trocardiograma de suprafaţă, ci doar prin studiu electrofiziologic care înregistrează potenţialul nodului sinusal şi măsoară timpul de conducere sinoatrială)[11].

III.2.4. *Tratament:* În cazurile simptomatice tranzitorii se recomandă administrarea de atropină 0,5 mg i.v. În situaţiile severe, cronice, se recomandă cardiostimularea electrică permanentă atrială sau bicamerală.

III.3. **Boala nodului sinusal** (sindromul bradicardie-tahicardie) este forma cea mai severă a disfuncţiei de nod sinusal datorată insuficienţei intrinseci a nodului sinusal de îndeplinire a funcţiei de pacemaker dominant fiziologic. În literatura anglo-saxonă este menţionat ca sindrom de sinus bolnav *(sick sinus syndrome).* Prezintă ca forme de manifestare: bradicardia sinusală, oprirea sinusală, blocul sinoatrial, ritmul joncţional, fibrilaţia atrială, tahiaritmii supraventriculare. Progresia bolii este lentă (10-30 ani) şi implică un prognostic nefavorabil grevat de evenimente tromboembolice, în contextul incidenţei anuale de 5,3% a noi episode de fibrilaţie atrială[12].

III.3.1. *Etiologie:* Substratul este variabil: componentă familială, degenerativă, ischemică, malformaţii congenitale, hipertensiune arterială, cardiomiopatii, amiloidoză, post chirurgie cardiacă, idiopatic sau diverse droguri antiaritmice (beta-blocante, amiodaronă, verapamil sau digoxin). La pacienţii cu opriri sinusale putem întâlni ritmuri ectopice atriale sau atrioventriculare joncţionale de scăpare. Unii dintre cei cu fibrilaţie atrială persistentă sau flutter atrial pot avea o disfuncţie latentă de nod sinusal care devine manifestă după cardioversia tahiaritmiei atriale. O modalitate de exprimare suplimentară a disfuncţiei de nod sinusal este şi absenţa răspunsului cronotrop adecvat la efort. Boala nodului sinusal, ca entitate clinică, cuprinde nu numai afectarea formării impulsului la nivelul nodului sinusal sau tulburări ale conducerii acestuia către atriul drept, ci şi o gamă variată de anomalii atriale care stau la baza dezvoltării tahiaritmiilor supraventriculare. În plus, unii pacienţi cu semne de disfuncţie a nodului sinusal pot asocia, de asemenea, tulburări de conducere atrioventriculare.

III.3.2. *Clinic:* Cel mai zgomotos simptom al afecţiunii este sincopa sau presincopa datorată opririi sinusale ori a blocului sinoatrial, care de multe ori poate fi reflex. Uneori pauzele sinusale sunt urmate de tahiaritmii supraventriculare care sunt suficient de rapide pentru a produce hipotensiune urmată de ameţeală sau chiar sincopă. Alteori singurele simptome ale bolii sunt limitate la dispnee, fatigabilitate, palpitaţii, reducerea capacităţii de efort şi tulburări cognitive (confuzie, iritabilitate, ameţeli), consecinţe ale bradicardiei excesive (<40/min) şi a incompetenţei cronotrope[14]. Aceasta din urmă poate fi definită ca fiind imposibilitatea atingerii la efort a 85% din frecvenţa cardiacă maximă teoretică corespunzătoare vârstei.

III.3.3. *Paraclinic:* Diagnosticul bolii de nod sinusal se bazează pe o serie de modificări electrocardiografice în relaţie cu simptome specifice: pauzele sinusale cu durata mai mare de 3 secunde sunt simptomatice, sau blocul sinoatrial (pauza este multiplu de interval PP). La pacientul cu sincopă de cauză nedeterminată mecanismul este disfuncţia paroxistică de nod sinusal care nu poate fi evidenţiată de monitorizarea convenţională Holter de 24 sau 48 ore. În aceste situaţii implantarea unui "loop recorder" poate fi singura soluţie pentru diagnosticul corect. De asemenea, trebuie să acordăm atenţie relaţiei dintre sindromul de nod sinusal bolnav şi sincopa mediată neurologic. O altă modalitate de evaluare este modularea autonomă care implică masajul de sinus carotidian, scăderea frecvenţei sinusale la manevra Valsalva precum şi blocada farmacologică cu determinarea frecvenţei cardiace intrinseci. În plus, la pacientul cu



boala nodului sinusal testul de efort permite evaluarea răspunsului cronotrop la necesităţile metabolice. Separat de sincopa produsă de o pauză prelungită la terminarea unei tahicardii în sindromul bradi-tahi, numeroase sincope sunt produse sau favorizate de un arc reflex anormal. Mai mult, dacă o bradicardie evidentă defineşte sindromul de nod sinusal bolnav, semnificaţia bradicardiei intermitente şi a opririi sinusale este mai puţin clară. Din punct de vedere electrofiziologic, evaluarea funcţiei nodului sinusal include măsurarea timpului de recuperare corectat al nodului sinusal, timpul de conducere sinoatrială, perioada refractară efectivă a nodului sinusal, înregistrarea directă a electrogramei sinoatriale, dar şi efectele blocadei autonome asupra parametrilor evaluaţi[15].

III.3.4. *Tratament:* Soluţia optimă pentru boala nodului sinusal simptomatică este cardiostimularea electrică permanentă bicamerală, cu modulare de frecvenţă şi funcţii antitahicardice, urmată de tratament antiaritmic. Alegerea tipului de pacemaker este un deziderat pentru efectele clinice postimplant. Niciunul dintre studiile mari, randomizate, nu au arătat un beneficiu pe supravieţuire la pacienţii cu stimulatoare bicamerale, în regim de stimulare atrială. Stimularea de tip atrial (AAIR) sau bicameral (DDDR) trebuie luată în considerare la pacientul cu boala nodului sinusal pentru prevenţia fibrilaţiei atriale şi a sindromului de pacemaker. Totuşi, prevenţia fibrilaţiei atriale în această populaţie nu a demonstrat reducerea riscului de accident vascular cerebral sau a mortalităţii[16]. Este foarte important să conştientizăm că la cei mai mulţi pacienţi cu boala nodului sinusal conducerea AV este prezervată astfel încât aceştia nu au nevoie de cele mai multe ori de o stimulare a ventriculului drept. Astfel se va lua în considerare fie modul de stimulare AAIR, fie programarea unui interval AV lung pentru minimalizarea stimulării VD, utilizarea de algoritmi specifici sau chiar stimularea gen backup de VD la o frecvenţă minimă[17]. Acestea sunt modalităţile optime de stimulare în BNS la majoritatea pacienţilor. Aproximativ 20% dintre pacienţii cu BNS simptomatică sunt candidaţi potenţiali pentru stimularea AAIR. Trebuie luat în considerare un generator de puls cu posibilitatea modulării de frecvenţă atunci când este vorba de pacienţi cu incompetenţă cronotropă[18]. Implantarea unui sistem AAIR la aceşti pacienţi este o abordare extrem de economică în termeni de costuri, deşi ea este subutilizată datorită temerilor legate de apariţia fibrilaţiei atriale sau de progresia către bloc atrioventricular. Aceste elemente de îngrijorare pot fi uşor îndepărtate dacă se acordă o atenţie aparte selecţiei bolnavilor[19]. Riscul de progresie către bloc atrioventricular este mai mică de 1% pe an la pacienţii cu o conducere AV normală şi fără întârzieri de conducere intraventriculară pe ECG de suprafaţă la momentul implantului. Probabilittaea de instalare a fibrilaţiei atriale este mică, sub 1,5% pe an, dacă pacientul este sub 70 ani la momentul implantului, nu are istoric de fibrilaţie atrială paroxistică şi nu prezintă întârzieri de conducere intraatriale[20]. În sindromul bradi-tahi, cu numeroase episoade de fibrilaţie atrială paroxistică trebuie luată în considerare şi posibilitatea ablaţiei prin radiofrecvenţă a focarelor ectopice versus pacing cardiac şi tratament antiaritmic, în cazuri selecţionate.

III.4. **Blocurile atrio-ventriculare**

Tulburările de conducere atrioventriculare se pot exprima fie prin încetinirea sau blocarea conducerii la nivelul nodului. atrioventricular, fie prin accelerarea conducerii în cazul sindroamelor de preexcitaţie ventriculară[21].



Blocul atrioventricular constă în întârzierea sau blocarea conducerii impulsului electric de la atrii la ventriculi, atunci când joncţiunea atrioventriculară nu este refractară fiziologic. Sincronia dintre contracţia atrială şi cea ventriculară este realizată prin intermediul nodului atrioventricular, singura structură de legătură între cele două etaje, cu rol în modularea impulsurilor atriale şi întârzierea depolarizării, ca element de protecţie în transmiterea frecvenţelor atriale rapide în cazul tahiaritmiilor supraventriculare. Blocurile atrioventriculare se clasifică în gradul I, gradul II tip Mobitz I (perioadele Luciani-Wenckebach) şi tip Mobitz II şi gradul III (total). Clasificarea clasică oferă perspective asupra prognosticului şi istoricului natural al acestor afecţiuni şi rămâne utilă din punct de vedere clinic[22].

III.4.1. *Epidemiologie:* Boala sistemului de conducere atrioventriculară este relativ frecventă în populaţia generală, iar prevalenţa sa creşte cu înaintarea în vârstă.

III.4.2. *Etiologie:* Blocurile atrioventriculare pot fi tranzitorii sau permanente. De asemenea, se pot clasifica în congenitale şi câştigate. Ca şi cauze câştigate ale tulburării de conducere: leziunile degenerative (cel mai frecvent), cardiopatia ischemică cronică, infarctul miocardic acut, bolile infiltrative şi de colagen, boli infecţioase, neuromiopatii precum şi cauze iatrogene: medicamentos (amiodaronă, digoxin, beta-blocante, verapamil etc.), postprotezare valvulară, postablaţie cu radiofrecvenţă. Multe din cauzele blocurilor AV sau ale perturbărilor de conducere sunt cunoscute, dar obişnuit este dificil de menţionat o cauză specifică la un caz individual. Cauzele reversibile de bloc AV au obişnuit un pronostic favorabil, şi ar trebui excluse. Afecţiunile structurale cardiace sunt obişnuit asociate cu tulburări ale sistemului de conducere AV şi au un impact major asupra prognosticului. Atunci când afecţiunile sistemului de conducere AV se suprapun peste afecţiuni structurale cardiace, alte tulburări de ritm, inclusiv tahiaritmiile atriale sau ventriculare, sunt frecvente şi cresc morbiditatea şi mortalitatea.

III.4.3. *Clinic:* În funcţie de tipul blocului atrioventricular şi de gravitatea acestuia anamneza relevă prezenţa sincopelor Morgagni-Adams-Stokes, lipotimii, ameţeli, semne de insuficienţă cardiacă, angină pectorală precum şi semne de insuficienţă circulatorie cerebrală (delir, stări confuzionale severe). Crizele sincopale sunt caracterizate de instalarea bruscă, fără semne premonitorii, cu producerea atât în orto- cât şi în clinostatism, datorate scăderii bruşte a debitului cardiac la oprirea cordului (durată variabilă 5-15 secunde) şi reducerea brutală a irigaţiei cerebrale. Ele sunt urmate de reluarea rapidă a stării de conştienţă. Se pot solda cu traumatisme produse prin căderea bruscă. Examenul obiectiv decelează bradicardie severă (20-40/min), un ritm regulat, creşterea secundară a tensiunii arteriale sistolice, disociaţie între pulsul jugular şi cel arterial. La ascultaţia cordului se poate constata existenţa zgomotului "de tun", rezultat al întăririi zgomotului I prin suprapunerea sistolei atriale şi a celei ventriculare.

III.4.4. *Paraclinic:* Electrocardiografic, blocul atrioventricular de gradul I se manifestă prin alungirea intervalului PR peste 200 msec. Prelungirea conducerii atrioventriculare poate avea loc atât la nivelul nodului, cât şi a fasciculului His. Blocul atrioventricular de gradul II tip Mobitz I constă în alungirea progresivă a intervalului PR până când o undă P este blocată, după care secvenţa se reia. În blocul atrioventricular de gradul II tip II alternează undele P conduse cu cele care nu sunt conduse, într-o secvenţă de 2:1 (o undă P din 2 este condusă), iar pauza care urmează undei P blocate este dublul intervalului PP de bază. Blocul atrioventricular de grad înalt este o



formă severă a blocului de gradul II, în care 2 sau mai multe unde P consecutive sunt blocate. Blocul atrioventricular de gradul III se caracterizează printr-o disociaţie completă între activitatea atrială şi cea ventriculară, astfel încât toate undele P sunt blocate, iar complexele QRS au o frecvenţă cu atât mai redusă cu cât focarul de scăpare este mai jos situat. Poate apărea şi în fibrilaţia atrială permanentă.

III.4.5. *Tratament:* Strategia terapeutică trebuie individualizată în funcţie de tipul tulburării de conducere. Blocul atrioventricular de gradul I nu necesită tratament în contextul unei funcţii ventriculare normale. La pacienţii cu PR mult alungit şi fenomene de insuficienţă cardiacă severă cu repercusiuni asupra hemodinamicii, se poate implanta un stimulator cardiac bicameral sau se ia în considerare terapia de resincronizare cardiacă (dispozitiv tricameral). În blocul AV de gradul II tip I indicaţia de cardiostimulare electrică permanentă este controversată, dacă întârzierea conducerii nu se produce sub nodul AV sau nu există simptome[23]. După unii autori implantarea unui stimulator cardiac ar trebui luată în considerare chiar şi în absenţa unei bradicardii simptomatice sau a unei boli cardiace structurale, deoarece supravieţuirea este mai bună la cei stimulaţi comparativ cu pacienţii vârstnici asimptomatici, fără cardiostimulare, în special în blocul AV de gradul II tip I cu predominanţă diurnă[24]. În blocul AV de gradul II tip II, cu complex QRS larg, se recomandă cardiostimularea electrică permanentă deoarece probabilitatea de progresie către blocul AV de gradul III şi apariţia simptomelor este foarte mare[25]. La pacienţii cu bloc AV de gradul I, pacing-ul cardiac nu este indicat decât dacă intervalul PR nu se poate adapta odată cu creşterea frecvenţei cardiace şi este mai mare de 300 ms, producând simptome prin umplerea inadecvată a ventriculului stâng, sau creşterea presiunii în capilarul pulmonar deoarece sistola atrială are loc simultan cu cea ventriculară. În astfel de cazuri, puţine la număr, studiile au dovedit o ameliorare a simptomelor la aceşti pacienţi[26, 27]. înainte de a lua decizia de implantare a unui stimulator cardiac permanent trebuie verificat dacă blocul AV nu este datorat unei cauze reversibile: infarct miocardic acut, tulburări electrolitice, droguri care pot fi întrerupte (digoxin, blocante ale canalelor de calciu non-dihidropiridinice, beta- blocante), sleep apnee, hipotermie perioperatorie, inflamaţie sau hipotermie datorate unor factori ce pot fi evitaţi. Blocul atrioventricular congenital este o entitate relativ rară, secundară dezvoltării embriologice anormale a nodului AV sau este rezultatul embrionic al lupusului eritematos matern[28, 29]. Bolile cardiace congenitale cum ar fi transpoziţia de vase mari corectată, ostium primum atrial şi defectul septal ventricular pot fi asociate cu BAV de gradul III. în prezent este posibilă depistarea acestor probleme la embrionul de 18-20 de săptămâni. Ca şi problemă clinică pentru sugar şi copilul mic, blocul AV congenital izolat este marcat în principal de o frecvenţă cardiacă neobişnuit de mică, mai mult decât de simptomele consecutive-[30] ECG relevă de obicei un bloc atrioventricular de gradul III, stabil, cu complex QRS fin. Evoluţia naturală a bolii la copiii cardiostimulaţi este foarte bine cunoscută astăzi, pe baza a numeroase studii observaţionale[31, 32]. Aceste cunoştinţe despre dezvoltarea bolii aşa cum au fost evidenţiate de tehnicile moderne de diagnostic, precum şi dezvoltările din sfera cardio- stimulării permanente, au schimbat atitudinea privind indicaţiile şi momentul pacing- ului. în prezent este evident că simptomatologia copilului nu este principalul criteriu de cardiostimulare permanentă; punctul de vedere comun actual recunoaşte că pacing- ul timpuriu, bazat pe anumite criterii (frecvenţa cardiacă medie, pauzele intrinseci,



toleranţa la efort, prezenţa blocului mediat prin anticorpi materni, structura cardiacă) este tratamentul recomandat[33, 34]. Studiile prospective recente au demonstrat că pacing- ul timpuriu (la momentul diagnosticării) oferă avantajul îmbunătăţirii ratei de supravieţuire, limitând riscul episoadelor sincopale, şi stopând evoluţia disfuncţiei miocardice progresive şi a regurgitării mitrale la un număr semnificativ de pacienţi.

IV. Stopul cardiac

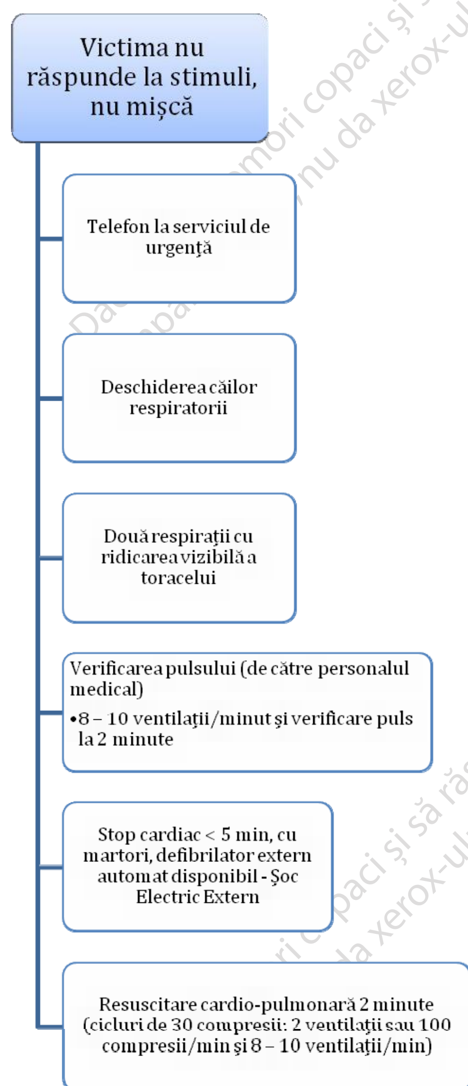
Stopul cardiac reprezintă întreruperea bruscă a funcţiei de pompă a inimii, care poate fi reversibilă prin intervenţie promptă (resuscitarea cardiacă), dar care conduce la deces în absenţa acesteia. Reprezintă cauza de deces la peste 700.000 persoane în statele Europei, anual. Revenirea spontană este foarte rară. Probabilitatea resuscitării cu succes este legată de mecanismul stopului cardiac, de locul apariţiei acestuia şi de restabilirea promptă a circulaţiei. Stopul cardiac este diferit de formele tranzitorii de colaps cardiovascular, necesitând intervenţia de resuscitare. În contrast, sincopa vasodepresoare (sincopa vasovagală, hipotensiunea posturală cu sincopă, sincopa neurocar-diogenă) şi alte evenimente sincopale bradiaritmice primare sunt tranzitorii şi fără risc vital, cu reluarea spontană a conştienţei. Cel mai comun mecanism electric în stopul cardiac este fibrilaţia ventriculară, responsabilă pentru 50-80% din cazuri. Şansa de supravieţuire a acestor pacienţi creşte dacă manevrele de resuscitare cardio-pulmonară şi defibrilarea sunt iniţiate precoce. Bradiaritmiile severe persistente, asistola şi activitatea electrică fără puls (activitate electrică organizată fără răspuns cardiac mecanic, denumită şi disociaţie electro-mecanică) sunt responsabile de alte 20-30% din cazuri. Tahicardia ventriculară fără puls este un mecanism mai puţin comun. Stările de debit cardiac scăzut acut se pot prezenta clinic ca un stop cardiac. Alte cauze hemodinamice includ embolia pulmonară masivă acută, hemoragia internă prin ruptură de anevrism aortic şi ruptura cardiacă cu tamponadă post infarct miocardic.

IV.1. *Etiologie:* Cauze structurale: Boala coronariană ischemică (leziuni aterosclerotice coronariene, anomalii ale arterelor coronare, infarctul miocardic - acut sau cronic), hipertrofia miocardică (secundară, cardiomiopatia hipertrofică - obstructivă sau non-obstructivă), cardiomiopatia dilatativă, boli infiltrative şi inflamatorii cardiace (miocardita, displazia aritmogenă de ventricul drept, boli infiltrative), boli valvulare, anomalii structurale electrofiziologice (sindrom WPW, tulburări de conducere). Există şi o serie de factori funcţionali favorizanţi: alterări ale fluxului coronarian (ischemie tranzitorie, reperfuzie după ischemie), stări de debit cardiac scăzut (insuficienţă cardiacă acută sau cronică, şoc cardiogen), anomalii metabolice (diselectrolitemii - hipokaliemia, hipoxemia, acidoza), tulburări neurofiziologice (fluctuaţii autonome), toxice (medicamente proaritmice, toxice cardiace, interacţiuni medicamentoase).

IV.2. *Clinic:* Stopul cardiac poate fi precedat de angină crescendo, dispnee, palpitaţii, fatigabilitate şi alte acuze nespecifice cu zile, săptămâni sau luni înaintea evenimentului. Aceste acuze prodromale nu sunt specific Predictorii pentru stopul cardiac. Apariţia tranziţiei clinice care duce la stop cardiac reprezintă schimbarea acută a statusului cardiovascular cu până la o oră înaintea instalării stopului. S-au demonstrat modificări ale activităţii electrice cardiace, creşterea frecvenţei cardiace şi sistematizarea extrasistolelor ventriculare în minutele sau orele dinaintea evenimentului acut. Probabilitatea de resuscitare cu succes este legată de intervalul de la debut până la ins-



tituirea manevrelor de resuscitare, de locul în care se produce, de mecanism şi de statusul clinic al pacientului înaintea instalării stopului. Restabilirea circulaţiei şi rata de supravieţuire descresc linear din primul până la al zecelea minut. La minutul 5, rata de supravieţuire în afara spitalului nu este mai mare de 25-30%. Locaţiile în care este posibilă resuscitarea cardio-pulmonară promptă oferă o şansă mai bună de supravieţuire. În orice caz, prognosticul în mediul spitalicesc şi în unităţile de terapie intensivă este puternic influenţat de statusul clinic precedent al pacientului. Prognosticul pe termen scurt este favorabil în cazul instalării stopului cardiac în prezenţa unui eveniment cardiac acut sau a unui dezechilibru metabolic tranzitor. Rata de succes a resuscitării şi supravieţuirea după externarea din spital depind şi de mecanismul evenimentului. Tahicardia ventriculară are cel mai bun prognostic, urmată de fibrilaţia ventriculară. Activitatea electrică fără puls şi asistola au prognostic nefast. Progresia spre moartea biologică depinde de mecanismul stopului cardiac şi de întârzierea intervenţiilor de resuscitare. Există puţini pacienţi care au supravieţuit fără intervenţii salvatoare în primele 8 minute de la debut, apărând în plus şi afectarea cerebrală.



IV.3. *Tratament:* Se descriu 5 etape în managementul pacientului cu stop cardiac: (1) suport vital de bază (Figura 11.1. *Algoritm de resuscitare pentru suportul vital de bază*[38]) - eliberarea căilor aeriene, manevra Heimlich (dacă se suspectează aspiraţia unui corp străin), compresiuni toracice (figura 11.1); (2) utilizarea defibrilatorului (dacă este accesibil); (3) suport vital avansat; (4) terapia postresuscitare; (5) managementul pe termen lung. Suportul vital avansat are rolul de a asigura ventilaţia adecvată, de a controla aritmiile cardiace, de a restabili perfuzia organelor. Pentru a asigura aceste condiţii, sunt necesare: defibrilare şi/sau pacing cardiac, intubare oro- traheală şi asigurarea unei linii venoase. Viteza cu care se realizează defibrilarea este un element important în resuscitarea cu succes, atât pentru restabilirea circulaţiei spontane, cât şi pentru protecţia sistemului nervos central. În continuare se respectă protocoalele de resuscitare în cazul fibrilaţiei ventricula- re/tahicardiei ventriculare fără puls, respectiv bradi- aritmii/asistolă sau activitate electrică fără puls. Terapia postresuscitare este dominată de instabilitatea hemodinamică a pacienţilor, iar circumstanţa clinică este determinată de obicei de encefalopatia anoxică, un predictor puternic al decesului intraspitalicesc. Pacienţii care supravieţuiesc unui stop cardiac fără afectare ireversibilă a sistemului nervos sunt candidaţi pentru defibrilatorul implantabil.



Pentru pacienţii cu un mecanism tranzitor al stopului terapia anti-ischemică prin metode farmacologice sau intervenţionale este de obicei suficientă.

Bibliografie

1. loan Al. Tulburările de ritm şi de conducere. în: Gherasim L. (sub red.): Medicină Internă. Bolile cardiovasculare şi metabolice, Partea I, voi 2, Editura Medicală, Bucureşti 2004.
2. Issa Z, Miller JM, Zipes DP. Clinical arrhythmology and electrophysiology: A companion to Braunwalds Hèart Disease, 1st ed. Saunders Elsevier 2009.
3. Brignole M, Alboni P, Benditt D et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. Europace 2004; 6: 467-537.
4. Georgescu GIM, Arsenescu C. Tratamentul raţional al bolilor cardiovasculare majore, Ed. Polirom, 2001
5. Dan GA, Electrofiziologia intervenţională - De la mecanism la terapie, Ed Mondocart Pres 1999.
6. Ginghină C, Date de fiziologie a sistemului cardiovascular. în: Ginghină C, (sub red.): Mic tratat de cardiologie, Ed. Academiei Române, Bucureşti 2010; p.35-48.
7. Arsenescu Georgescu C, Stătescu C. Tratamentul modem al aritmiilor. în: Ungureanu G (editor): Tratat de Medicină Internă. Editura U.M.F. ''Gr.T.Popa" Iaşi 2014.
8. Bernstein AD, Camm AJ, Fletcher RD et al. The NASPE/BPEG Generic Pacemaker Code for anti-bradyarrhythmia and adaptiverate pacing and antitachyarrhythmia devices. Pace 1987; 10:794.
9. Brignole M, Auriccio A et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy, European heart journal 2013;34:2281-2329.
10. Israel CW, ESC guidelines on pacemaker therapy 2013: what is new and relevant for daily practice?, Dtsch Med Wochenschr 2013 Sep; 138(39): 1968-71.
11. Pescariu S, Drăgulescu SI. Aritmiile - Ghid clinic, Ed. Brumar 2004.
12. Stătescu C, Sascău R, Arsenescu Georgescu C. Functional Anatomy in Arrhythmias and Vascular Support of the Conduction System. în: Kibos A.S. et al. (eds.): Cardiac Arrhythmias. Springer-Verlag London 2014, p35-42; ISBN: 978-1-4471-5315-3 (Print) 978-1-4471-5316-0 (Online).
13. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L et al. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. Am J Cardiol 1991; 68:1032—1036.
14. Holden W, McAnulty JH, Rahimtoola SH. Characterization of heart rate response to exercise in the sick sinus syndrome. Br Heart J 1978; 20:923-930.
15. Ciudin R. Aritmiile Cardiace. în: Ginghină C. (sub red.): Mic tratat de cardiologie. Ed. Academiei Române, Bucureşti 2010; p. 679-710.
16. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB et al: Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. Lancet 1997; 350:1210-1216.
17. Stătescu C, Arsenescu Georgescu C. Pacing Site - From Theory to Practice. In: Kibos A.S. et al. (eds.), Cardiac Arrhythmias. Springer-Verlag London 2014; p.605-611; ISBN: 978-1-4471-5315-3 (Print) 978-1-4471-5316-0 (Online).
18. Gillis AM. Redefining physiologic pacing: lessons learned from recent clinical trials. Heart Rhythm 2006; 3:1367-1372.
19. Kristensen L, Nielsen JC, Pedersen AK et al. AV block and changes in pacing mode during longterm follow-up of 399 consecutive patients with sick sinus syndrome treated with an AAI/AAIR pacemaker. Pacing Clin Electrophysiol 2001; 24:358-365.
20. De Sisti A, Leclercq JF, Stiubei M et al. P-wave duration and morphology predict atrial fibrillation recurrence in patients with sinus node dysfunction and atrial-based pacemaker. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25:1546-1554.
21. Dobreanu D. Fiziologia inimii. University Press, Târgu Mureş 2007.
22. Guţiu IA. Tulburări de conducere ale inimii - fiziopatologie, clinică, tratament. Ed. Tehnică 1994.
23. Strasberg B, Amat-Y-Leon F, Dhingra RC et al. Natural history of chronic second-degree atrioventricular nodal block. Circulation 1981; 63:1043-1049.
24. Shaw DB, Gowers JI, Kekwick CA, New KHJ, Whistance AWT. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults? Heart 2004; 90:169-174.



25. Donoso E, Adler LN, Friedberg CK. Unusual forms of second degree atrioventricular block, including Mobitz type-II block, associated with the Morgagni-Adams-Stokes syndrome. Am Heart J 1964; 67:150-157.
26. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first degree AV block: class I, II, or III? Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19:747-751.
27. Kim YH, O'Nunain S, Trouton T et al. Pseudopacemaker syndrome following inadvertent fast pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 1993; 4:178-182.
28. Michaelsson M, Engle MA. Congenital complete heart block: an international study of the natural history. Cardiovasc Clin 1972; 4:85-101.
29. Anderson RH, Wenick ACG et al. Congenitally complete heart block: developmental aspects. Circulation 1977; 56:90-101.
30. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Homberger LK et al. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. J Am Coll Cardiol 2002; 39:130-137.
31. Breur JM, Udink ten Cate FE, Kapusta L et al. Pacemaker therapy in isolated congenital complete atrioventricular block. Pacing Clin Electrophysiol 2002; 25:1685—1691.
32. Balmer C, Fasnacht M, Rahn M et al. Long-term follow up of children with congenital complete atrioventricular block and the impact of pacemaker therapy. Europace 2002; 4:345-349.
33. Pinsky WW, Gillette PC, Garson A JR et al. Diagnosis, management, and long-term results of patients with congenital complete atrioventricular block. Pediatrics 1982; 69:728-733.
34. Villain E, Coastedoat-Chalumeau N, Marijon E et al. Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. J Am Coll Cardiol 2006; 48:1682-1687.
35. Longo DL, Fauci AS, Kasper LD. Harrisons principles of internal medicine, 18th edition, McGraw Hill Education, 2012.
36. Chugh SS, Epidemiology of sudden cardiac death: Clinical and research implications. Prog Cardiovasc Dis, 2008; 51:213-228.
37. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22:1374-1450.
38. AHA Guidelines of CPR and emergency cardiovascular care, Basic life support, Circulation 2014.



12. VALVULOPATIILE. ENDOCARDITA INFECŢIOASĂ. PERICARDITA

12.1. VALVULOPATIILE

Voichiţa Ileana Sîrbu, Silvia Lupu

Valvulopatiile reumatismale reprezintă o importantă problemă de sănătate publică în ţările în curs de dezvoltare, afectând în special persoanele tinere. În schimb, în ţările dezvoltate s-a înregistrat o reducere a incidenţei valvulopatiilor reumatismale, cu o creştere progresivă a valvulopatiilor nereumatismale, în special degenerative, datorită îmbătrînirii populaţiei. Decizia terapeutică depinde de severitatea leziunii valvulare şi trebuie luată de o echipă formată din cardiolog, chirurg cardiovascular şi anestezist.[1]

Stenoza mitrală

Stenoza mitrală este determinată de reducerea suprafeţei orificiului mitral sub valoarea normală de 4-6 cm^2. Stenoza mitrală este considerată critică atunci când aria orificiului mitral este <1 cm^2 şi poate fi determinată de fuziuni ale cuspelor mitrale, ale comisurilor, fuziunea şi fibrozarea cordajelor sau de leziuni combinate[3].

Epidemiologie

Incidenţa bolii reumatismale a scăzut considerabil în ţările industrializate, ca urmare a reducerii numărului de cazuri de reumatism articular acut. Stenoza mitrală postreumatismală se întâlneşte mai frecvent la sexul feminin (2:1)[3].

Etiologie

Etiologia predominantă (99% din cazuri) este reprezentată de boala *reumatismală*; boala valvulară reumatismală se instalează ca urmare a răspunsului imun la infecţia cu streptococ β-hemolitic de grup A, la distanţă de câţiva ani faţă de episodul de reumatism articular acut. În cadrul acesteia, 25% din pacienţi au stenoză mitrală izolată, iar alţi 40% asociază stenoză şi insuficienţă mitrală; stenoza mitrală postreumatismală poate apărea în asociere cu defectul septal atrial şi poartă, în acest caz, denumirea de *sindrom Lutembacher*[3]. La vârstnici, stenoza mitrală se poate instala datorită calcificărilor inelului mitral, localizate, de regulă, la nivelul inelului mitral posterior, care determină, mai frecvent, insuficienţă mitrală uşoară sau moderată, dar se pot extinde până la nivelul cuspelor, limitând mobilitatea acestora[4]. Cauzele mai rare de stenoză mitrală sunt *congenitale* (hipoplazia inelului mitral, inelul supravalvular mitral, valva mitrală cu dublu orificiu sau valva mitrală în paraşută - determinată de inserţia anormală a cordajelor tendinoase la nivelul unui singur muşchi papilar), de regulă diagnosticate în copilărie[5]. Foarte rar, stenoza mitrală poate fi determinată de remodelarea valvulară care survine în carcinoidul malign, lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, muco-polizahari-



doza (sindrom Hunter - Hurler), boala Fabry, boala Whipple. Anumite afecţiuni pot mima stenoza mitrală organică prin obstruarea orificiului mitral *(stenoze mitrale funcţionale)*: tumori (mixoame), trombi intraatriali protruzivi, endocardita infecţioasă cu vegetaţii mari, prezenţa unei membrane congenitale în atriul stâng (cor triatriatum)[3].

Fiziopatologie

Datorită îngustării orificiului mitral, trecerea sângelui din atriul stâng spre ventriculul stâng în timpul diastolei este îngreunată. Ca urmare, se produce o creştere a presiunii în atriul stâng în repaus, accentuată la efort. Presiunea crescută se transmite retrograd în venele şi capilarele pulmonare, ceea ce determină vasoconstricţie arteriolară, apoi hipertrofia tunicii medii arteriolare şi apariţia hipertensiunii arteriale pulmonare. Presiunea crescută din circulaţia pulmonară determină iniţial hipertrofie ventriculară dreaptă, urmată de dilatarea ventriculului drept şi apariţia insuficienţelor pulmonară şi tricuspidiană. Dilatarea atriului stâng ca urmare a presiunii intraatriale crescute favorizează apariţia aritmiilor atriale (fibrilaţie atrială) şi formarea trombilor intracavitari, cu risc crescut pentru evenimente cardioembolice. Tahicardia alterează umplerea deja deficitară a ventriculului stâng prin scurtarea diastolei. Tipic, ventriculul stâng are dimensiuni normale (exceptând cazurile când există şi insuficienţă mitrală asociată, cu dilatare de ventricul stâng), umplerea ventriculară şi, implicit, dilatarea acestuia fiind limitată prezenţa obstacolului mitral. Majoritatea pacienţilor cu stenoză mitrală au funcţia sistolică a ventriculului stâng normal[3].

Tablou clinic

Subiectiv. Pacienţii sunt asimptomatici în condiţii de repaus dacă aria valvulară este peste 1,5 cm^2. Există numeroşi factori precipitanţi care agravează simptomele, respectiv efortul fizic, emoţiile, infecţiile respiratorii, febra, sarcina, tahiaritmiile. Principalul simptom este *dispneea* de efort, agravată progresiv, asociată cu tuse şi wheezing; în funcţie de severitatea stenozei mitrale, apare dispnee de diferite clase funcţionale NYHA. Pacienţii cu stenoză mitrală mai pot prezenta: *hemoptizie; durere retrosternală* similară anginei pectorale (generată de hipertensiunea pulmonară, ateroscleroza coronariană asociată sau obstrucţia embolică a arterelor coronare); *palpitaţii* (determinate de tulburările de ritm); *disfonie,* prin compresia nervului recurent laringian de către atriul stâng dilatat sau de către artera pulmonară dilatată (sindrom Ortner); *disfagie,* prin compresia esofagului de către atriul stâng dilatat; simptome de congestie venoasă sistemică - *hepatalgia* (indusă/agravată de efort); *simptome de debit cardiac scăzut* - astenie, vertij, lipotimie, rar sincope; *semne şi simptome asociate emboliilor sistemice* - cerebrale, coronariene, abdominale sau periferice (mai ales în prezenţa fibrilaţiei atriale sau a endocarditei infecţioase).

Examenul obiectiv

Semne generale: La examenul obiectiv general se pot decela faciesul mitral (caracterizat prin cianoza buzelor şi a pometţilor), precum şi semne de congestie pulmonară şi sistemică (raluri pulmonare subcrepitante, hepatomegalie, jugulare turgescente, prezenţa refluxului hepatojugular, edeme periferice, ascită, hidrotorax).

Examenul obiectiv cardiac poate evidenţia: accentuarea zgomotului 1; clacmentul de deschidere al valvei mitrale (generat de tensionarea cuspelor în diastolă, audibil dacă valvele mitrale sunt încă suple, dar care poate dispărea când cuspele sunt intens calcifiate); *uruitura diastolică* (expresia auscultatorică a turbulenţei sângelui la trecerea



prin orificiul valvular îngustat); suflul sistolic de insuficienţă tricuspidiană funcţională asociată; accentuarea şi, uneori, dedublarea zgomotului 2 (în prezenţa hipertensiunii pulmonare); suflul Graham-Steel (de insuficienţă pulmonară funcţională); atunci când există insuficienţă cardiacă dreaptă, pulsaţiile cordului sunt vizibile în epigastru (semnul Harzer)[3, 6].

Explorări paraclinice

1. *Electrocardiograma:* poate fi normală în stenoza mitrală largă. Ulterior se pot decela semne electrocardiografice de dilatare atrială stângă, aritmii supraventriculare (cel mai frecvent - fibrilaţie atrială), hipertrofie ventriculară dreaptă, bloc de ramură dreaptă.

2. *Radiografia toracică* poate evidenţia:

- modificări cardiace: arc inferior drept bombat (dilatarea atriului drept) sau imagine de dublu contur (dilatarea atriului stâng); arc mijlociu stâng rectiliniu/bombat (dilatarea arterei pulmonare); calcificări ale valvei/inelului mitral; amprentarea sau devierea esofagului de către atriul stâng dilatat, la examinarea cu substanţă baritată;

- modificări pulmonare: *staza venoasă* determină dilatarea hilurilor pulmonare, opacităţi hilare imprecis delimitate cu aspect de „aripi de fluture” care merg spre periferie, în special în lobii superiori, determinate de apicalizarea circulaţiei; *edemul interstiţial* se manifestă prin apariţia liniilor Kerley A şi B[2, 3].

3. *Ecocardiografia:*

Ecocardiografia transtoracică: este metoda de elecţie pentru diagnosticul şi stadializarea stenozei mitrale. Valvele mitrale sunt îngroşate, cu mobilitate şi deschidere limitată; în boala valvulară reumatismală, sunt mai comune fuziunile comisurale şi îngroşarea marginilor libere ale cuspelor mitrale, care favorizează deschiderea în dom a cuspelor în timpul diastolei; ecocardiografia transtoracică permite măsurarea ariei valvulare mitrale (sub 1 cm^2 - stenoză mitrală severă) şi a gradientului mediu transvalvular mitral (peste 10 mmHg - stenoză mitrală severă), ambele necesare pentru a aprecia severitatea stenozei[4]. Se urmăresc dimensiunile atriului stîng şi ventriculului drept şi se măsoară presiunea în artera pulmonară pentru a evalua impactul hemodinamic al stenozei mitrale.

Ecocardiografia tridimensională: redă mai precis morfologia valvulară şi permite o măsurare mai exactă a orificiului valvei mitrale.

Ecocardiografia transesofagiană: permite o mai bună vizualizare a valvei mitrale şi a aparatului subvalvular, având şi sensibilitate crescută pentru identificarea trombilor intraatriali şi a vegetaţiilor de endocardită. Este necesară înaintea efectuării valvulo- plastiei mitrale pentru a exclude prezenţa trombilor intraatriali sau din urechiuşa stângă.

Ecocardiografia de stres (efort fizic sau dobutamină): este necesară cînd există discordanţă între acuzele clinice reduse şi aspectul echocardiografic de stenoză mitrală severă[1].

4. *Cateterismul cardiac:* este o investigaţie de a doua treaptă care permite cuantificarea stenozei mitrale şi a hipertensiunii pulmonare atunci când există discordanţă între tabloul clinic şi datele ecocardiografice[1, 2].

5. *Coronarografia* este indicată pentru evaluarea circulaţiei coronariene preoperator la toţi pacienţii valvulari care au cel puţin una din următoarele criterii: suspiciune sau istoric de boală coronariană, ventricul stâng cu funcţie sistolică deprimată, bărbaţi de peste 40 de ani, femei la menopauză, cel puţin un factor de risc cardiovascular prezent[1].



Diagnosticul se pune pe baza acuzelor clinice, tabloului stetacustic cardiac şi aspectului ecocardiografic. În majoritatea cazurilor, echocardiografia este suficientă pentru confirmarea diagnosticului, stabilirea severităţii şi indicaţiei terapeutice[1].

Complicaţii

Cea mai frecventă complicaţie este *fibrilaţia atrială,* care determină agravarea simptomatologiei şi apariţia trombilor atriali, mai frecvent în urechiuşa stângă. *Emboliile* sistemice apar frecvent la pacienţii cu stenoză mitrală şi fibrilaţie atrială, dar pot surveni şi la pacienţii în ritm sinusal datorită stazei sanguine în atriul stâng dilatat. În funcţie de teritoriul afectat, emboliile sistemice se pot manifesta clinic prin accident vascular cerebral, infarct miocardic, hipertensiune arterială reno-vasculară prin embolizare în arterele renale, infarcte splenice, ischemie acută a membrelor inferioare etc. Alte complicaţii ale stenozei mitrale includ *endocardita infecţioasă,* progresia către *hipertensiune pulmonară* şi *insuficienţă cardiacă*[3].

Tratament

Tratamentul medical se adresează complicaţiilor stenozei mitrale; dispneea este ameliorată de diuretice şi nitraţi cu eliberare prelungită. La pacienţii cu fibrilaţie atrială se poate opta pentru controlul ritmului (prin cardioversie electrică sau farmacologică) sau al frecvenţei cardiace (prin administrare de beta-blocante, calciu blocante non-dihidropiridinice, digoxin) şi se recomandă terapie anticoagulantă cu antivitamine K, cu menţinerea INR terapeutic între 2-3 Noile anticoagulante orale nu sunt indicate în profilaxia evenimentelor tromboembolice la pacienţii cu valvulopatii reumatismale[7]. Terapia anticoagulantă este indicată şi la pacienţii cu stenoză mitrală şi ritm sinusal care au avut un accident embolic sau la care se identifică în atriul stâng trombi sau contrast spontan dens[1]. Sunt necesare măsuri generale de profilaxie a endocarditei infecţioase - igienă orală bună, asepsie în timpul manoperelor instrumentale[1].

Pacienţii simptomatici, cu arie valvulară sub 1,5 cm^2, trebuie trataţi intervenţional sau chirurgical. Pacienţii asimptomatici, cu arie valvulară sub 1,5 cm^2, dar cu risc embolie crescut, vor fi trataţi intervenţional[1].

Tratamentul intervenţional - valvulopatia mitrală percutană cu balon - constituie indicaţia de elecţie pentru pacienţii cu arie valvulară sub 1,5 cm^2, simptomatici şi cu anatomie favorabilă a valvei mitrale, precum şi pentru pacienţii cu anatomie nefavorabilă, dar cu risc operator crescut. Contraindicaţiile pentru tratamentul intervenţional includ aria orificiului valvular mitral >1,5 cm^2; prezenţa trombilor intraatriali; regurgitare mitrală moderată sau severă; calcifieri severe ale valvelor mitrale; absenţa fuziunilor comisurale; boală valvulară aortică sau tricuspidiană severă asociată care necesită corecţie chirurgicală; boală coronariană asociată care impune efectuarea by-pass-ului aorto-coronarian[1].

Tratamentul chirurgical se adresează pacienţilor simptomatici, cu arie valvulară sub 1,5 cm^2, dar care au contraindicaţii pentru valvuloplastia mitrală percutană cu balon, în 95% din cazuri se practică înlocuire valvulară cu proteze tisulare sau metalice şi mai rar comisurotomie pe cord închis sau deschis. Prezenţa protezelor metalice impune anticoagularea orală permanentă cu antagonişti ai vitaminei K (acenocumarol, warfarină), cu menţinerea INR între 2,3-3,5[1].



Insuficienţa mitrală

Insuficienţa mitrală reprezintă trecerea anormală a unui volum de sânge din ventriculul stâng în atriul stâng în timpul sistolei ventriculare ca urmare a disfuncţiei valvei mitrale, inelului mitral sau aparatului subvalvular (cordaje, muşchi papilari)[6].

Epidemiologie

Incidenţa bolii mitrale reumatismale a scăzut considerabil datorită profilaxiei reumatismului articular acut, astfel că insuficienţa mitrală degenerativă a devenit predominantă. Rezultatele bune obţinute prin tehnicile de reparare a valvei mitrale au schimbat opţiunile terapeutice în ultimii ani[1].

Etiologie şi clasificare

Insuficienţa mitrală poate avea diferite cauze şi, în funcţie de debutul simptomelor, poate fi acută sau cronică. *Insuficienţa mitrală acută* poate fi determinată de endocardita infecţioasă, traumatismele toracice/valvulare, infarctul miocardic acut, dehiscenţa de proteză valvulară. *Insuficienţa mitrală cronică* are multiple etiologii:

- inflamatorie: reumatism articular acut, lupus eritematos sistemic;
- degenerativă: prolaps de valvă mitrală, calcifieri ale inelului mitral;
- infecţioasă: endocardită infecţioasă;
- structurală: congenitală (cleftul sau fenestrarea valvei mitrale, valva mitrală în paraşută); dobândită (dilatarea ventriculului stâng şi a inelului valvular mitral, rupturi ale cuspelor, cordajelor sau pilierilor, retracţia de pilier, disfuncţia de proteză valvulară);
- funcţională (cardiomiopatia hipertrofică obstructivă, disfuncţia muşchilor papilari determinată de ischemie)[3].

Fiziopatologie

Refluarea sângelui din ventricul în atriul stâng în timpul sistolei duce la diminuarea volumului bătaie şi la creşterea presiunii în atriul stâng (vezi stenoza mitrală). Tahicardia apare ca mecanism compensator, cu scopul menţinerii debitului cardiac.

Tablou clinic

Subiectiv: Simptomatologia este variabilă în funcţie de caracterul acut sau cronic al insuficienţei mitrale; *insuficienţa mitrală acută* poate determina edem pulmonar acut (cu dispnee şi ortopnee) sau şoc cardiogen; *insuficienţa mitrală cronică* este relativ bine tolerată, manifestându-se prin dispnee de efort, astenie, fatigabilitate agravate odată cu progresia bolii; alte acuze includ palpitaţii, stări lipotimice sau sincope; emboliile periferice apar mai rar ca în stenoza mitrală[1].

Obiectiv: Tabloul stetacustic este dominat de *suflul holosistolic apical* cu iradiere tipică în axilă. Impulsul apexian este deplasat lateral, pot apărea zgomot 1 diminuat, zgomot 2 dedublat (şi accentuat în prezenţa hipertensiunii pulmonare severe), zgomot 3 constant prezent datorită fluxului transmitral crescut. Mai pot apărea clic sistolic în prolapsul de valvă mitrală, uruitură diastolică în regurgitările severe. În fazele avansate apar semne de congestie (hepatomegalie, jugulare turgescente, reflux hepato-jugular, edeme periferice, raluri de stază pulmonară)[3].

Explorări paraclinice

1. *Electrocardiograma:* poate fi normală în formele uşoare.

- semne de dilatare atrială şi ventriculară stângă, fibrilaţia atrială apare frecvent;
- semne de dilatare ventriculară dreaptă atunci când se instalează hipertensiunea pulmonară;



- în insuficienţa mitrală acută ischemică pot fi evidente anomalii ale segmentului ST şi undei T.

2. *Radiografia toracică*: evidenţiază dilatare atrială şi ventriculară stângă, calcifieri ale inelului mitral; edemul interstiţial (linii Kerley B) apare în insuficienţa mitrală acută sau tardiv în evoluţia insuficienţei mitrale cronice.

3. *Ecocardiografia:*

Ecocardiografia transtoracică este utilă pentru evidenţierea şi cuantificarea severităţii insuficienţei mitrale, descrierea morfologică a cuspelor, cordajelor, inelului mitral, evidenţierea anomaliilor de contractilitate a ventriculului stâng (insuficienţa mitrală ischemică), evaluarea complicaţiilor (dilatarea atriului şi ventriculului stâng, cuantificarea hipertensiunii pulmonare). Se evidenţiază în sistolă un flux color turbulent direcţionat dinspre ventriculul stâng spre atriul stâng. Severitatea regurgitării se stabileşte măsurînd mai mulţi parametri ecocardiografici, dintre care cei mai folosiţi sunt: grosimea jetului de regurgitare la vena contracta, aria jetului, volumul regurgitant, fracţia de regurgitare[1, 4].

Ecocardiografia transesofagiană permite vizualizarea valvei mitrale şi a aparatului subvalvular şi cuantificarea mai precisă a insuficienţei mitrale când fereastra ecocardiografică transtoracică este deficitară, precum şi vizualizarea vegetaţiilor de endocardită sau a trombilor intracardiaci.

Ecocardiografia 3D permite o evaluare morfologică precisă a valvei mitrale.

Ecocardiografia de stres este utilă pentru evaluarea severităţii insuficienţei mitrale şi hipertensiunii pulmonare în dinamică[1].

4. *Cateterism cardiac şi angiografic:* indicaţiile cateterismului cardiac sunt limitate la cazurile în care există discordanţă între tabloul clinic şi datele ecocardiografice; angiografia coronariană are aceleaşi indicaţii ca în stenoza mitrală.

5. *Imagistica prin rezonanţă magnetică:* permite evaluarea precisă a severităţii regurgitării mitrale şi măsurarea cavităţilor cardiace, determinarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng. Nu se face de rutină[1].

Diagnosticul se pune pe baza acuzelor clinice, tabloului stetacustic cardiac şi aspectului ecocardiografic. Ecocardiografia stabileşte mecanismul regurgitării mitrale, severitatea acesteia şi posibilităţile de corecţie.

Complicaţii

Sunt aceleaşi complicaţii ca în stenoza mitrală, dar accidentele embolice sunt mai rare.

Tratament

Tratamentul medical. În *insuficienţa mitrală acută,* stabilizarea hemodinamică înaintea intervenţiei chirurgicale include tratamentul clasic al edemului pulmonar acut, utilizarea agenţilor inotrop pozitivi şi a balonului de contrapulsaţie; utilizarea nitraţilor şi diureticelor poate reduce presiunile de umplere. În *insuficienţa mitrală cronică* nu există un tratament medical specific, iar tratamentul cu vasodilatatoare (inclusiv inhibitorii enzimei de conversie) nu s-a dovedit a fi util la pacienţii fără insuficienţă cardiacă. Pacienţii care dezvoltă insuficienţă cardiacă pot beneficia de tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie, beta-blocante şi antialdosteronice[1]. Se recomandă controlul ritmului sau al frecvenţei cardiace, precum şi anticoagularea orală permanentă la pacienţii cu fibrilaţie atrială.



Tratamentul intervenţional. Procedura „edge-to-edge" (MitraClip) este o procedură intervenţională similară operaţiei Alfieri (sutura marginilor libere ale valvei mitrale în porţiunea mediană) care presupune aplicarea percutană a unor capse metalice în locul firelor de sutură; această procedură are indicaţii limitate şi reduce insuficienţa mitrală mai puţin decât intervenţiile chirurgicale[8], dar ar putea reprezenta o alternativă de tratament la pacienţii cu risc înalt, vârstă avansată şi funcţie ventriculară stângă alterată[9].

Tratamentul chirurgical presupune repararea valvei mitrale sau înlocuirea acesteia cu proteză mecanică sau tisulară. Repararea valvei mitrale este de preferat atunci cînd este tehnic posibilă, fiind asociată cu o mortalitate perioperatorie şi pe termen lung mai scăzută. Tratamentul chirurgical este indicat pacienţilor cu *insuficienţă mitrală severă, simptomatici,* dar şi pacienţilor *asimptomatici,* care asociază fie disfuncţie ventriculară stângă, fie fibrilaţie atrială sau hipertensiune pulmonară (presiunea sistolică în artera pulmonară peste 50 mmHg). Insuficienţa mitrală acută severă reprezintă o urgenţă chirurgicală[1].

Stenoza aortică

Este o leziune a valvei aortice asociată cu deschiderea insuficientă a cuspelor în timpul sistolei care determină obstrucţie la trecerea fluxului sanguin prin orificiul valvular; fiziologic, aria orificiului valvei aortice este de 2-3 cm^2.

Epidemiologie

Stenoza aortică este cea mai frecventă boală valvulară în Europa şi America de Nord[1, 10]. Stenoza aortică congenitală este dominantă la tineri, iar cea degenerativă este întâlnită mai ales la adultul vârstnic (2-7% din populaţia >65 de ani). Incidenţa stenozei aortice reumatismale a scăzut ca urmare a profilaxiei eficiente a reumatismului articular acut[1].

Etiologie

Stenoza aortică poate fi:

- congenitală: unicuspidie/bicuspidie/tetracuspidie aortică sau valvă aortică tricuspă, dar cu morfologie anormală (cuspe hipoplazice, fuziuni comisurale);
- dobândită: reumatismală sau degenerativă[3].

Fiziopatologie

Obstacolul valvular determină supraîncărcarea de presiune a ventriculului stâng, cu hipertrofia acestuia şi prelungirea timpului de ejecţie a ventriculului stâng. În aval de obstacol, perfuzia periferică scade, efectele fiind mai accentuate în condiţii de tahicardie (stres, efort fizic), când necesarul de oxigen tisular creşte. Bradicardia favorizează umplerea ventriculară la această categorie de pacienţi, cu creşterea consecutivă a debitului cardiac. Agresiunile repetate ale peretelui aortic de către jetul de sânge care trece prin valva aortică stenotică determină dilatarea aortei în zona respectivă şi favorizează apariţia leziunilor de jet (ulceraţii aortice sau chiar disecţie de aortă).

Tablou clinic

Subiectiv. Simptomele cardinale sunt angina, dispneea, stările lipotimice sau sincopa, care apar iniţial la efort. În stadiile avansate, se instalează dispneea paroxistică nocturnă cu ortopnee, pacienţii putând prezenta edem pulmonar acut sau simptome sugestive de hipertensiune pulmonară.

Examenul obiectiv. Tabloul stetacustic cardiac este dominat de prezenţa unui *suflu sistolic rugos în focarul aortic, frecvent cu iradiere pe vasele gâtului, bilateral.* La unii



pacienţi, suflul de stenoză aortică poate iradia şi către apex, având, în acest caz, o tonalitate înaltă (fenomen Gallvardin). Pulsul periferic se caracterizează, tipic, prin debut tardiv şi amplitudine scăzută ("pulsus parvus et tardus"), presiunea arterială sistolică şi presiunea pulsului sunt scăzute, impulsul apexian este deplasat inferior şi la stânga. Zgomotul 2 poate fi diminuat sau absent atunci când cuspele aortice sunt intens calcifice. Odată instalată insuficienţa cardiacă, apar semne de congestie sistemică[3, 6].

Explorări paraclinice

1. *Electrocardiograma:*

- evidenţiază, cel mai frecvent, hipertrofia ventriculară stângă şi, uneori, dilatarea atriului sâng;
- fibrilaţia atrială apare târziu în evoluţia bolii;
- extensia modificărilor de la nivelul valvei aortice către nodul atrio-ventricular poate antrena tulburări de conducere (blocuri atrio-ventriculare de diferite grade).

2. *Radiografia toracică:* poate fi normală sau poate evidenţia hipertrofia ventriculului stâng (arc inferior stâng proeminent), calcifierile valvei aortice, dilatarea poststenotică a aortei ascendente.

3. *Ecocardiografia:* reprezintă metoda de elecţie pentru diagnostic. *Ecocardiografia transtoracică* permite diagnosticul şi stadializarea stenozei aortice, aprecierea calcifierilor valvulare, determinarea numărului de cuspe, evaluarea funcţiei ventriculului stâng şi a gradului de hipertrofie, identificarea anomaliilor asociate. Criteriile echocardiografice de severitate sunt reprezentate de o arie valvulară sub 1 cm^2 şi gradient mediu transvalvular peste 40 mmHg, în condiţiile unei funcţii sistolice normale[1].

Ecocardiografia transesofagiană are utilitate limitată pentru evaluarea stenozei aortice. Poate furniza informaţii privind dimensiunile inelului aortic.

Ecocardiografia de stres cu dobutamină poate diferenţia stenoza aortică severă de cea moderată atunci când există dubii de diagnostic, în special în cazul pacienţilor cu gradientul transvalvular scăzut ca urmare a reducerii debitului cardiac, severitatea stenozei aortice putând fi subestimată. Ecografia de stres poate diferenţia pacienţii cu stenoză aortică strînsă şi debit cardiac scăzut de pacienţii care au insuficienţă cardiacă de alte etiologii şi care asociază stenoză aortică moderată. În plus, acest tip de ecografie permite aprecierea rezervei contractile şi, implicit, a prognosticului peri- şi post- operator, influenţând decizia de tratament chirurgical[11, 12].

1. *Testul de efort* este contraindicat la pacienţii simptomatici cu stenoză aortică, dar este util pentru demascarea simptomelor şi stratificarea riscului la asimptomatici cu stenoză aortică strânsă.
2. *Cateterismul cardiac şi angiografia:* cateterismul cardiac permite evaluarea severităţii stenozei aortice când există discordanţă între tabloul clinic şi evaluarea eco-cardiografică; angiografia coronariană permite evaluarea circulaţiei coronariene preoperator[1].
3. *Tomografia computerizată:* permite o foarte bună vizualizare a cuspelor aortice (utilă mai ales pentru diagnosticul malformaţiilor congenitale ale valvei aortice) şi a calibrului aortei.
4. *Imagistica prin rezonanţă magnetică:* utilă pentru evaluarea cavităţilor drepte şi stângi, a severităţii stenozei aortice, identificarea şi cuantificarea fibrozei miocardice, aprecierea prognosticului.



Diagnosticul se pune pe baza acuzelor clinice, tabloului stetacustic şi ecocardiografiei.

Complicaţii

Când o stenoză aortică strânsă devine simptomatică, supravieţuirea la 5 ani este de 15-50%[13]. Cele mai frecvente complicaţii sunt tulburările de ritm şi de conducere, moartea subită şi insuficienţa cardiacă prin alterarea funcţiei sistolice a ventriculului stâng[1].

Tratament

Tratamentul medical nu influenţează prognosticul pacienţilor cu stenoză aortică. Este importantă menţinerea ritmului sinusal, controlul factorilor de risc pentru ateroscleroză, al hipertensiunii arteriale. Pacienţii care nu au indicaţie pentru tratamentul chirurgical sau intervenţional şi au simptome de insuficienţă cardiacă vor fi trataţi cu digitală, diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie sau sartani, cu evitarea hipotensiunii.

Tratamentul intervenţional

Valvuloplastia cu balon este considerată o procedură intermediară până la TĂVI (Implantarea Valvei Aortice Transcateter) sau protezare valvulară, fiind indicată pacienţilor instabili hemodinamic cu risc crescut pentru intervenţia chirurgicală sau celor cu stenoză aortică strânsă care urmează a fi supuşi unor intervenţii chirurgicale non-cardiace.

Implantarea valvei aortice transcateter TAVI este o alternativă la tratamentul chirurgical adresată pacienţilor cu risc operator crescut, şi trebuie realizată într-un centru care dispune de un serviciu de chirurgie cardiovasculară deoarece 1-2% din cazuri necesită intervenţie chirurgicală imediată[14].

Tratamentul chirurgical este terapia de elecţie, care constă în înlocuirea valvei native cu o proteză mecanică sau tisulară. Se indică pacienţilor cu *stenoză aortică strânsă simptomatici,* dar şi celor cu *stenoză aortică strânsă asimptomatici* care au disfuncţie ventriculară stângă, ori devin simptomatici în timpul testului de efort. De asemenea, se recurge la înlocuirea valvulară aortică şi la pacienţii cu stenoză aortică moderată care urmează să fie supuşi unei proceduri de by-pass aortocoronarian, unei intervenţii chirurgicale pe aorta ascendentă sau pe altă valvă cardiacă. Vârsta înaintată nu reprezintă o contraindicaţie pentru tratamentul chirurgical[1].

Insuficienţa aortică

Insuficienţa aortică este o valvulopatie caracterizată prin închiderea incompletă a cuspelor aortice în timpul diastolei, cu regurgitarea retrogradă a unui volum de sânge din aortă în ventriculul stâng.

Epidemiologie

Incidenţa anomaliilor rădăcinii valvei aortice a crescut, aceasta devenind etiologia predominantă în ţările occidentale, anomaliile congenitale ocupând locul al doilea ca frecvenţă[1].

Etiologie: insuficienţa aortică este determinată de anomalii ale valvei şi/sau de anomalii ale rădăcinii aortice şi aortei ascendente. Poate fi acută sau cronică.

- Anomaliile valvei aortice: pot fi congenitale (cel mai frecvent, bicuspidia aortică) sau dobândite (degenerativă a vârstnicului, reumatismală, perforaţia/ruptura cuspelor în endocardita infecţioasă);



- Dilatarea rădăcinii aortei şi aortei ascendente: dilatare idiopatică la vârstnici, sindrom Marfan, ectazia anulo-aortică, necroza chistică a mediei, sindromul Ehlers- Danlos, osteogenesis imperfecta, aortita sifilitică etc.;
- Cauze rare: traumatisme toracice, colagenoze, boli inflamatorii (lupus eritemotos sistemic, poliartrită reumatoidă, spondilită ankilopoietică), sindrom antifosfolipidic, consum de anorexigene[3].

Fiziopatologie

Insuficienţa aortică antrenează încărcarea de volum a ventriculului stâng şi dilatarea consecutivă a acestuia. Volumul de sânge crescut ejectat în aortă în sistolă determină dilatarea rădăcinii aortice şi a aortei ascedente determinând un debit cardiac crescut care explică toleranţa bună la efort a acestor pacienţi şi perioada lungă de supravieţuire.

Diagnosticul se pune pe baza acuzelor clinice, a stetacusticii cardiace şi a ecocardiografiei.

Complicaţii

Progresia este lentă spre insuficienţă cardiacă. Apar frecvent tulburări de ritm şi endocardită infecţioasă.

Tablou clinic

Subiectiv. Simptomele apar în decadele 4-5 de viaţă, concomitent cu dilataţia şi disfuncţia ventriculară şi includ: dispneea de efort, ortopneea, dispneea paroxistică nocturnă, angina pectorală, palpitaţii, sincope.

Examenul obiectiv: puls rapid, cu amplitudine crecută („pulsus celer et altus”); presiunea pulsului crescută; *suflu diastolic în zona aortică, cu iradiere tipică spre vasele gâtului,* mai uşor audibil când pacientul stă cu trunchiul aplecat în faţă; zgomotele 3 şi 4 audibile - în insuficienţa aortică severă; uruitura diastolică Austin-Flint audibilă în focarul mitralei, determinată de lovirea valvei mitrale de către jetul de insuficienţă aortică; semne periferice de debit cardiac crescut (semnele de Musset, Müller, pulsul capilar Quincke, hippusul pupilar Landolfi etc.)[3, 6].

Explorări paraclinice

1. *Electrocardiograma:* evidenţiază semne care sugerează supraîncărcarea de volum a ventriculului stâng; deviaţie axială stângă; tulburări de conducere intraventriculară; fibrilaţia atrială este neobişnuită şi apare tardiv în evoluţia bolii[3].
2. *Radiografia toracică:* poate evidenţia dilatarea ventriculului stâng, calcifierea cuspelor aortice, dilatarea aortei ascendente (mai accentuată decât în stenoza aortică, mai ales dacă insuficienţa aortică este cauzată de sindromul Marfan, ectazia anulo-aortică sau necroza chistică a mediei).
3. *Ecocardiografia* permite diagnosticul şi cuantificarea insuficienţei aortice, examinarea valvei aortice şi a aortei ascendente, evaluarea dimensiunilor şi funcţiei ventriculului stâng, evidenţierea anomaliilor asociate. Severitatea regurgitării se stabileşte măsurînd mai mulţi parametri echocardiografici, dintre care cei mai folosiţi sunt: grosimea jetului de regurgitare la vena contracta, grosimea jetului în tractul de ejecţie al ventriculului stâng, aria orificiului regurgitant, volumul regurgitant, fracţia de regurgitare[1].
4. *Cateterismul cardiac* este indicat atunci când există discordanţă între tabloul clinic şi rezultatele ecocardiografiei; coronarografia permite evaluarea circulaţiei coronariene preoperator;



5. *Tomografia computerizată:* permite studiul morfologiei valvei aortice şi a anomaliilor coronariene asociate.

6. *Imagistica prin rezonanţă magnetică:* permite evaluarea cu precizie a volumului regurgitant şi a orificiului de regurgitare[1].

Tratament

Tratamentul medical. Vasodilatatoarele şi agenţii inotrop pozitivi pot fi folosiţi pe termen scurt pentru ameliorarea simptomelor de insuficienţă cardiacă până la intervenţia chirurgicală. Inhibitorii enzimei de conversie sau sartanii sunt utili pentru tratamentul pacienţilor cu insuficienţă aortică severă şi insuficienţă cardiacă, în prezenţa hipertensiunii arteriale. Beta-blocantele pot întârzia dilatarea inelului aortic şi reduce riscul de disecţie de aortă la pacienţii cu sindrom Marfan, pre- şi postchirurgical. În cazul pacienţilor cu dilatare de aortă ascendentă se recomandă evitarea eforturilor fizice importante şi a exerciţiilor izometrice şi se interzice sportul de performanţă[1].

Tratamentul chirurgical constă în înlocuirea valvulară cu o proteză biologică/mecanică sau reparare valvulară, dacă este posibilă (tehnică mai puţin dezvoltată în prezent). Este necesară şi înlocuirea aortei ascendente, cu reimplantarea arterelor coronare la pacienţii cu anevrism de aortă ascendentă. Este indicat pacienţilor cu *insuficienţă aortică severă simptomatici* sau celor cu *insuficienţă aortică severă asimptomatici*, dar care au disfuncţie ventriculară stângă sau ventricul stâng dilatat excesiv (diametru telediastolic >70 mm, diametru telesistolic >50 mm)[1]. Insuficienţa aortică acută reprezintă o urgenţă chirurgicală.

Insuficienţa tricuspidiană

Insuficienţa tricuspidiană reprezintă trecerea anormală a unui volum de sânge din ventriculul drept în atriul drept în timpul sistolei, datorită afectării aparatului valvular tricuspidian. Insuficienţa tricuspidiană poate determina stază venoasă sistemică, încărcare de volum şi dilatare de ventricul drept care agravează regurgitarea.

Etiologie

Insuficienţa tricuspidiană poate fi:

- secundară, forma cea mai frecventă, determinată de dilatarea inelului tricuspidian; apare în hipertensiunea pulmonară de diferite cauze, de obicei cauzată de patologia valvei mitrale, în infarctul de ventricul drept, în bolile cardiace congenitale, hipertensiunea pulmonară primară sau, rar, în cordul pulmonar;
- primară, prin afectarea valvei tricuspide: leziune izolată congenitală de valvă tricuspidă, boala Ebstein, reumatismul articular acut, sindromul carcinoid, prolapsul de valvă tricuspidiană, endocardita infecţioasă, la pacienţii cu stimulatoare cardiace[3].

Clinic

Subiectiv: simptomele sunt determinate de boala de bază. Insuficienţa tricuspidiană severă izolată poate fi bine tolerată perioade lungi de timp; tardiv se instalează fatigabilitate şi simptome determinate de congestia sistemică[4].

Examen obiectiv: jugulare turgescente, hepatomegalie (dureroasă), reflux hepatojugular prezent, edeme declive, ascită; auscultatoric cardiac se aude suflu sistolic în focarul tricuspidei, caracteristic accentuat în inspir, accentuarea zgomotului 2, zgomot 3 audibil[3, 6].



Explorări paraclinice

1. *Electrocardiograma:* semne de supraîncărcare a cordului drept: undă P pulmonară (amplitudine crescută >2,5 mV) sau semne de dilatare biatrială, bloc de ramură dreaptă minor sau major, deviaţie axială dreaptă, aritmii atriale diverse (fibrilaţie atrială, flutter, tahicardii atriale).

2. *Radiografia toracică:* cardiomegalie, dilatarea atriului drept, revărsat pleural[3].

3. *Ecocardiografia* face distincţie între forma *primară* (prin afectarea valvulelor tricuspide - vegetaţii, prolaps, retracţii, inserţii anormale) şi *secundară* (dilatarea inelului peste 40 mm în diastolă este considerată semnificativă); permite diagnosticul şi cuantificarea insuficienţei tricuspidiene (în funcţie de grosimea jetului de regurgitare la vena contracta, aria jetului de regurgitare, volumul şi fracţia de regurgitare), evaluarea indirectă a presiunii în artera pulmonară, aprecierea dimensiunilor şi funcţiei ventriculului drept. *Ecografía de stres* (cu dobutamină): permite evaluarea presiunilor pulmonare în dinamică.

4. *Cateterismul cardiac drept:* permite evaluarea directă a presiunilor în artera pulmonară.

5. *Imagistica prin rezonanţă magnetică:* când este disponibilă, este metoda optimă pentru evaluarea dimensiunilor şi funcţiei ventriculului drept; nu se face de rutină[1].

Tratament

Tratamentul medical: diureticele reduc gradul de congestie şi simptomele.

Tratamentul chirurgical este indicat pacienţilor cu *insuficienţă tricuspidiană severă simptomatici* (primară sau secundară); de asemenea, trebuie luat în considerare la pacienţii *asimptomatici* cu insuficienţă tricuspidiană severă la care se constată dilatare sau disfuncţie progresivă de ventricul drept, sau care urmează să fie supuşi unei alte intervenţii de chirurgie cardio-vasculară; la pacienţii la care se face corecţie valvulară pe cordul stâng trebuie luată în considerare chirurgia valvei tricuspide dacă există regurgitare moderată sau inel dilatat de peste 40 mm. *Anuloplastia tricuspidiană:* este intervenţia de preferat. *Înlocuirea valvei tricuspide* cu proteză preferabil tisulară (risc mare de tromboză în prezenţa protezelor mecanice) trebuie luată în considerare la pacienţii cu dilatare importantă de ventricul drept şi defect de cooptare pronunţat al valvei tricuspide.

Stenoza tricuspidiană

Stenoza tricuspidiană reprezintă un obstacol în trecerea sângelui din atriul drept înspre ventriculul drept, având drept consecinţă dilatarea atriului drept şi creşterea presiunii în venele cave.

Epidemiologie şi etiologie: incidenţa este uşor mai mare în ţările în curs de dezvoltare (comparativ cu cele dezvoltate), datorită etiologiei predominant reumatismale. Foarte rar apare ca leziune izolată, cel mai frecvent fiind asociată altor leziuni valvulare[1].

Clinic: semnele şi simptomele sunt dominate de patologia valvulară asociată, iar dacă stenoza tricuspidiană este strânsă apar fatigabilitatea şi semnele de congestie sistemică. Tabloul stetacustic cardiac este similar cu cel din stenoza mitrală, dar se accentuează în inspir[3].



Explorări paraclinice

1. *Electrocardiograma:* semne de supraîncărcare a atriului drept: undă P pulmonară (amplitudine crescută >2,5 mV) sau dilatare biatrială, fără semne de suprasolicitare a ventriculului drept, aritmii atriale diverse (fibrilaţie atrială, flutter, tahicardii atriale).
2. *Radiografia toracică:* dilatarea atriului drept, fără dilatare a arterei pulmonare.
3. *Ecocardiografia:* permite diagnosticul şi cuantificarea severităţii stenozei tricuspidiene; furnizează informaţii despre morfologia valvei tricuspide şi a aparatului sub-valvular; stenoza tricuspidiană se consideră severă dacă există un gradient mediu transvalvular de peste 5 mmHg în ritm sinusal. *Ecografia 3D* poate aprecia mai exact aria valvulară[1].
4. *Cateterismul cardiac drept:* permite evaluarea directă a presiunilor în artera pulmonară.

Tratament

Tratamentul medical: diureticele pot fi administrate în prezenţa insuficienţei cardiace, cu utilitate limitată.

Tratamentul chirurgical: este indicat pacienţilor cu stenoză tricuspidiană severă, simptomatici sau celor care beneficiază de tratamentul chirurgical al altor boli valvulare; plastia valvei este rareori posibilă, cuspele fiind remaniate; înlocuirea valvei cu o proteză preferabil tisulară este o opţiune mai potrivită[1].

Stenoza pulmonară

Stenoza pulmonară este caracterizată prin îngustarea orificiului sigmoidian pulmonar, care creează un obstacol în calea ejecţiei ventriculului drept. Acesta se hipertrofiază şi, mai târziu, se dilată.

Epidemiologie şi etiologie. Este o afecţiune rară, în marea majoritate a cazurilor fiind o malformaţie congenitală. Stenoza pulmonară dobândită poate fi determinată de sindromul carcinoid, vegetaţii, tumori de ventricul drept, sau apare prin compresie externă (tumori mediastinale)[3].

Clinic. La examenul obiectiv cardiac se decelează suflu sistolic de ejecţie în spaţiul II-III intercostal stâng, parasternal, şi zgomot 2 diminuat şi dedublat.

Explorări paraclinice

1. *Electrocardiograma:* P „pulmonar”, hipertrofie ventriculară dreaptă.
2. *Examenul radiologie:* dilatarea accentuată a ventriculului drept, bombarea arterei pulmonare, circulaţie pulmonară săracă.
3. *Ecocardiografia* pune diagnosticul, stabileşte severitatea şi indicaţia de tratament chirurgical.

Tratamentul vizează afecţiunea de bază, iar cînd este necesar se va face înlocuire valvulară cu o proteză biologică.

Insuficienţa pulmonară

Este caracterizată prin închiderea incompletă a orificiului sigmoidian pulmonar în diastolă, ceea ce determină regurgitarea sângelui în ventriculul drept, cu dilatarea acestuia.

Etiologie

Insuficienţa pulmonară organică este rară, putând fi congenital sau determinată de endocardita bacteriană, reumatismul articular acut, sifilis, traumatisme. Insuficienţa



pulmonară funcţională, frecventă, apare datorită dilatării inelului pulmonar, cel mai adesea la pacienţii cu hipertensiune pulmonară (de orice cauză)[3].

Clinic

Auscultaţia cordului: suflu diastolic, cu maximum de intensitate în spaţiul II-III intercostal stâng, parasternal, caracter dulce, aspirativ; Z2 este diminuat şi dedublat.

Explorări paraclinice

1. *Electrocardiograma:* hipertrofie ventriculară dreaptă.
2. *Examenul radiologic:* dilatarea ventriculului drept, bombarea arterei pulmonare,
3. *Echocardiografia* pune diagnosticul, stabileşte severitatea şi indicaţia de tratament chirurgical.

Tratamentul este cel al bolii de bază. Foarte rar, insuficienţa pulmonară este severă (congenital) şi necesită corecţie chirurgicală care se face cu proteză biologică.

Bibliografie

1. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Taskforce on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Eur Heart J 2012; 33:2451-2496.
2. Ginghină C. Mic tratat de cardiologie. Editura Academiei Române, Bucureşti 2010.
3. Otto CM, Bonow RO. Valvular Heart Disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th Edition. Saunders Elsevier 2008.
4. Otto CM. Textbook of Clinical Echocardiography. 5th Edition. Elsevier Saunders 2013.
5. Seguela PE, Houyel L, Acar P. Congenital malformations of the mitral valve. Archives of Cardiovascular Disease 2011;104:465-479.
6. Bickley LS, Szilagyi PG. Guide to Physical Examination and History Taking. 10th Edition. Wolters Kluver Health. Lippincott Williams and Wilkins 2009; p.323-389.
7. Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012;3:2719-2747.
8. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P,. Massaro JM, Herrmann HC, Hermiller J, Gray W, Wang A, Pedersen WR, Tanvir Bajwa T, Lasala J, Low R, Grayburn P, Ted Feldman T. 4-Year Results of a Randomized Controlled Trial of Percutaneous Repair Versus Surgery for Mitral Regurgitation. J Am Coll Cardiol 2013;62:317-28.
9. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, Franzen O, Hoffmann R, Ince H, Kuck KH, Rudolph V, Schafer U, Schillinger W, Wunderlich N; Germany Society of Cardiology Working Group on Interventional Cardiology Focus Group on Interventional Mitral Valve Therapy. Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system. Clin Res Cardiol 2014;103:85-96.
10. lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003;24:1231-1243.
11. Clavel MA, Ennezat PV, Maréchaux S, Dumesnil JG, Capoulade R, Hachicha Z, Mathieu P, Bellouin A, Bergeron S, Meimoun P, Arsenault M, Le Tourneau T, Pasquet A, Couture C, Pibaro P. Stress Echocardiography to Assess Stenosis Severity and Predict Outcome in Patients With Paradoxical Low- Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis and Preserved LVEF. J Am Coll Cardiol Img 2013;6:175-183.



12. Quere JP, Monin JL, Levy F, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Gueret P, Tribouilloy C. Influence of Preoperative Left Ventricular Contractile Reserve on Postoperative Ejection Fraction in Low-Gradient Aortic Stenosis. Circulation 2006;113:1738-1744.
13. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersch BJ, Siscovick DS. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. New Engl J Med 1999;341:142-147.
14. Thomas M, Schzmik G, Walter T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, Eggbrecht H, Rubino P, Michev I, Lange R, Anderson VN, Wendler O, on behalf of the SOURCE Investigators. Thirty-day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. Circulation 2010;122:62-69.

12.2. ENDOCARDITA INFECŢIOASĂ

Voichiţa Ileana Sîrbu, Silvia Lupu

Este o boală infecţioasă gravă, cu mortalitate ridicată, având leziune caracteristică vegetaţia - masă amorfa conţinând trombocite, fibrină, microorganisme şi celule inflamatorii. Se localizează frecvent la nivelul valvelor cardiace, dar şi pe alte structuri cardiace normale/patologice sau la nivelul protezelor şi dispozitivelor intracardiace[1, 2].

Epidemiologie

Incidenţa creşte peste vârsta de 30 de ani şi este maximă în decadele 7-8 de viaţă. Bărbaţii sunt afectaţi mai frecvent decât femeile raportul fiind de (2:1). Majoritatea pacienţilor au *afecţiuni predispozante:* malformaţii cardiace congenitale, boală valvulară, hipertrofie ventriculară stângă predominant septală, proteze şi dispozitive intracardiace, cateter venos, consum de droguri intravenos. La pacienţii consumatori de droguri intavenoase precum şi la purtătorii de dispozitive intra-cardiace (pacemaker, defibrilator) apare frecvent endocardita de cord drept. Endocardita pe proteză poate fi precoce (<1 an de la intervenţia chirurgicală) sau tardivă (>1 an de la inteventia chirurgicală)[3].

Etiologia este diversă, fiind determinată de diferiţi agenţi microbieni. Conform etiologiei, se clasifică în:

- Endocardita infecţioasă cu hemoculturi pozitive (85% din cazuri): frecvent determinată de streptococi orali, enterococi, stafilococi *(S. aureus)*[4].
- Endocardita infecţioasă cu hemoculturi negative: apare la pacienţii trataţi anterior cu antibiotice pentru sindromul infecţios la care hemoculturile rămân negative mai multe zile sau când etiologia este determinată de microorganisme fastidioase (anumiţi streptococi, bacili Gram negativi din grupul HACEK, *Brucella,* fungi) sau de bacterii intracelular *(Coxiella burnetii, Bartonella, Chlamydia)*[3].

Tablou clinic

Simptomatologie. Apar *simptome generale* produse de infecţie: stare generală alterată, febră/subfebrilitate, transpiraţii nocturne, inapetenţă, scădere ponderală, artralgii, mialgii. *Simptomele determinate de disfuncţia valvulară* au grade diferite de seve-



ritate. Pot apărea *simptome determinate de accidentele embolice*: cerebrale (afazie), retiniene (pierderea vederii), renale (colică renală), ischemie acută a membrelor inferioare[1].

Examen obiectiv: Cel mai caracteristic este apariţia unui suflu nou sau schimbarea caracterului unor sufluri preexistente. Întâlnim semne asociate accidentelor embolice: splenomegalie, deficite neurologice, hematurie, iar în etapele avansate apar modificări cutanate: peteşii, hemoragii subunghiale, noduli Osler, leziuni Janeway[1, 2].

Explorări paraclinice

1. *Probe de laborator:* apare leucocitoză, frecvent cu neutrofilie, anemie normocromă, normocitară, VSH crescut, PCR crescut, complexe imune circulante, factor reumatoid, crioglobuline, imunoglobuline, proteinurie, hematurie. Hemoculturile sunt esenţiale pentru diagnostic, fiind pozitive în 85% din cazuri. Sunt necesare hemoculturi seriate (minim 3 hemoculturi, recoltate în interval de 24 de ore) şi antibiogramă[1, 3].
2. *Ecocardiografia transtoracică* este metoda diagnostică de primă linie; se repetă după 7 zile dacă rezultatul este negativ; se identifică vegetaţii, abcese perivalvulare, fistule, anevrisme valvulare, pseudoanevrisme, dehiscenţe de proteze; urmăreşte pacientul în evoluţie după începerea tratamentului[3].
3. *Ecocardiografia transesofagiană* este necesară când există înaltă suspiciune clinică şi echografia transtoracică este negativă; oferă informaţii mai exacte despre dimensiunea vegetaţiilor şi apariţia complicaţiilor[2].
4. *Imagistica prin rezonanţa magnetică* şi *tomografia computerizată* nu se folosesc de rutină.
5. *Examenul morfopatologic al pieselor de rezecţie chirurgicală.*

Diagnosticul se stabileşte pe baza **criteriilor Duke modificate**[5]

Pentru diagnosticul pozitiv sunt necesare *2 criterii majore sau 1 criteriu major şi 3 criterii minore sau 5 criterii minore.*

Criterii majore: două hemoculturi pozitive; dovezi ecocardiografice de injurie endocardică (vegetaţii, abcese, dehiscenţă parţială de proteză, regurgitări valvulare nou-apărute).

Criterii minore: condiţii predispozante; febră >38° C, fenomene vasculare (emboli septici arteriali, infarcte pulmonare septice, anevrisme micotice, hemoragii intracraniene, hemoragii conjunctivale, hemoragii Janeway), fenomene imunologice (glomerulonefrite, noduli Osler, pete Roth, factor reumatoid prezent); o hemocultură pozitivă.

Complicaţiile cele mai frecvente: insuficienţă cardiacă (distracţii valvulare importante), accidente embolice, abces splenic, insuficienţă renală, miocardită, pericardita[2].

Tratament

Terapia antibiotică are ca scop eradicarea agentului etiologic. Este preferabilă antibioterapia ţintită, ghidată în funcţie de antibiogramă (vezi tabelul 12.1) care se menţine 2-6 săptămâni în cazul endocarditei pe valve native şi 4-6 săptămâni pentru endocardita pe proteze valvulare. În cazul protezelor valvulare se va asocia întotdeauna şi rifampicină 1200 mg/zi, minim 6 săptămâni. Dacă agentul etiologic nu este identificat, se administrează empiric antibioterapie cu spectru larg.

Tratamentul chirurgical se face preferabil la distanţă de evenimentul acut, după eradicarea infecţiei şi vizează îndepărtarea vegetaţiilor şi înlocuirea valvelor afectate. Tratamentul chirurgical în timpul fazei acute se asociază cu o mortalitate ridicată. Tratament chirurgical de urgenţă se face atunci când infecţia este necontrolată de tra-



tamentul antibiotic, apar distrucţii valvulare importante şi insuficienţă cardiacă, dar şi pentru prevenirea evenimentelor embolice în cazul vegetaţiilor mari de peste 10 mm[6, 7].

Profilaxia endocarditei infecţioase

Comparativ cu vechile recomandări în care se făcea profilaxia endocarditei infecţioase la toate manevrele invazive, în prezent s-au redus foarte mult indicaţiile, datorită absenţei dovezilor ştiinţifice care să susţină aceste practici. Igiena orală bună, controalele stomatologice regulate, asepsia din timpul procedurilor invazive joacă un rol important în reducerea riscului de endocardită. Profilaxia endocarditei infecţioase trebuie luată în considerare exclusiv pentru pacienţii cu risc înalt de endocardită şi recomandată numai pentru procedurile cu risc crescut[3].

Tabel 12.1. Tratamentul antibiotic în endocardita infecţioasă în funcţie de agentul etiologic

Endocardita infecţioasă	**Antibiotic recomandat**	**Doza la adult**	**Durata tratamentului**
Streptococ sensibil la penicilină	**penicilina G sau amoxicilină sau ceftriaxon**	**12-18 milioane UI/zi, i.v. în 6 doze 100-200 mg/kgc/zi, i.v. în 4 - 6 doze 2 g/zi, i.v. sau i.m. o doză**	*4 săptămâni*
Streptococ sensibil la penicilină la pacienţi alergici la penicilină	**vancomicină**	**30 mg/kgc/zi i.v. în două doze**	*4 săptămâni*
Stafilococ meticilin sensibil	**flucloxacilin sau oxacilin cu gentamicină**	**12 g/zi, i.v. în 4-6 doze 3 mg/kgc/zi în 2-3 doze**	*4-6 săptămâni*
Stafilococ meticilin rezistent	*vancomicină cu gentamicină*	***30 mg/kgc/zi i.v. în două doze 3 mg/kgc/zi în 2-3 doze***	***4-6 săptămâni 3-5 zile***

Sunt consideraţi cu risc înalt pacienţii care prezintă:

- proteze valvulare sau materiale intracardiace folosite pentru reparare valvulară,
- endocardită infecţioasă în antecedente,
- boli cardiace congenitale cianogene, necorectate chirurgical sau cu defecte reziduale după corecţia chirurgicală, cu Şunturi sau conducturi paleative,
- boli cardiace congenitale complet/incomplet corectate, cu implantare de material protetic pe cale intervenţională sau chirurgicală.

Profilaxia endocarditei infecţioase nu mai este recomandată pentru alte boli valvulare sau congenitale.

Sunt considerate proceduri cu risc crescut manevrele stomatologice care implică manipulare gingivală sau a regiunii periapicale a dinţilor, ori perforarea mucoasei orale. Nu se mai recomandă profilaxia endocarditei infecţioase la pacienţii supuşi unor examinări endoscopice de căi respiratorii, digestive sau urinare[3].

Administrarea antibioticului se face cu 30-60 de minute înaintea procedurii. Se va administra amoxicilină sau ampicilină 2 g oral sau intravenos, iar pentru persoane alergice la aceste antibiotice se va administra clindamicină 600 mg oral sau intravenos.



Bibliografie

1. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP: Braunwald s Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eighth Edition, Saunders Elsevier 2008, 1713-1738.
2. Ginghină C. "Mic tratat de cardiologie", Editura Academiei Române, Bucureşti, 2010, 401 - 511.
3. Habib G, Hoen B, Tornos P. et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J Oct 2009; 30 (19); 2369-413.
4. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B. et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med 2009; 169: 463-473.
5. Li JS, Sexton DJ, Mick N. et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30:633-638.
6. Delahaye F, Celard M, Roth O, de Gevigney G. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. Heart 2004;90:618-620.
7. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J. et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. Eur Heart J 2011(32) 2027-2033.

12.3. PERICARDITA

Voichiţa Ileana Sîrbu, Silvia Lupu

Este o afecţiune inflamatorie a pericardului. în funcţie de evoluţia clinică pericardita poate fi acută (forma uscată/fibrinoasă/exsudativă) sau cronică (exsudativă/adezivă/constrictivă)[1].

Pericardita acută exsudativă

Este caracterizată prin durere toracică, frecătură pericardică, prezenţa revărsatului pericardic şi anomalii electrocardiografice evolutive. Inflamaţia persistentă determină acumularea lichidului pericardic, cu creşterea presiunii intrapericardice care poate comprima cordul, ceea ce duce la instabilitate hemodinamică şi instalarea tamponadei cardiace[2].

Epidemiologie: depistată la 1% din autopsii, la 5% din pacienţii cu durere toracică non-ischemică.

Etiologie

- boli infecţioase virale (virus *Coxsackie, Epstein-Barr, Echo 8,* rujeolic, rubeolic, varicelo-zosterian, citomegalovirus, HIV), bacteriene (pneumococ, meningococ, gonococ, *Haemophilus, bacii Koch),* fungice sau parazitare;
- boli autoimune (lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă, spondilită ankilozantă, scleroză sistemică etc.) sau inflamatorii;



- postinfarct miocardic acut precoce sau tardiv (pericardita epistenocardică)[3];
- patologia structurilor vecine (miocardită, anevrism/disecţie de aortă, pneumonie);
- boli metabolice (insuficienţă renală, mixedem, cetoacidoză diabetică);
- traumatisme toracice, postresuscitare, posttoracotomie, postangioplastie sau implantare de pacemaker;
- neoplazii (tumori primare pericardice/metastatice - pulmonare, mamare, leucemii, limfoame);
- sarcină - rar;
- idiopatică[2].

Tablou clinic

Subiectiv: debutul este cu prodrom: febră (<39°C), mialgii, apoi apare durere toracică (iritativă, ameliorată de aplecarea toracelui în faţă, accentuată de decubitul dorsal, iradiere tipică spre trapez, variabilă cu mişcările respiratorii), dispnee, tuse neproductivă[3].

Examen obiectiv: zgomote cardiace asurzite, frecătură pericardică, impuls apical slab palpabil, creşterea ariei matităţii cardiace.

Tamponada cardiacă apare în urma acumulării unei cantităţi mari de lichid pericardic sau şi la cantităţi mici acumulate rapid care comprimă cordul afectând umplerea diastolică şi determinând reducerea debitului cardiac şi creşterea presiunii venoase. Apare tahicardie, puls paradoxal, hipo- tensiune, dispnee, jugulare turgescente. Necesită pericardiocenteză de urgenţă în scop evacuator.

Explorări paraclinice

1. *Electrocardiograma* evidenţiază frecvent tahicardie sinusală, tahicardie paroxistică supraventriculară, fibrilaţie atrială paroxistică; mai apar microvoltaj, alternanţă electrică şi anomalii evolutive de segment ST/undă T difuze, fără sistematizare specifică unui teritoriu coronarian:

Stadiul I: supradenivelare de segment ST concavă superior; deviaţia segmentului PR în direcţia opusă polarităţii undei.

Stadiul II: revenirea ST la linia izoelectrică şi aplatizarea progresivă a undelor T;

Stadiul III: negativarea difuză a undelor T;

Stadiul IV: revenirea la aspectul ECG anterior instalării pericarditei[2].

2. *Ecocardiografia* permite vizualizarea şi cuantificarea colecţiei pericardice; evidenţierea semnelor de compresie cardiacă - colaps diastolic de atriu drept, ventricul drept, distensia venei cave inferioare şi dispariţia colapsului inspirator, aspectul de cord pendulant (''swinging heart")[4].

3. *Probe biologice:* probe inflamatorii (creşterea VSH, proteinei C reactive, LDH, leucocitoză); pentru diagnosticul bolii de bază se fac probe de injurie miocardică (troponina I, CK-MB), teste imunologice, markeri tumorali.

4. *Radiografia toracică:* aspectul de "cord în carafă"; anomalii pulmonare/ mediastinale.

5. *Funcţia pericardică* (pericardiocenteza) urmată de examen biochimic, citologic, bacteriologic, imunologic al lichidului evacuat; se face pentru stabilirea etiologiei (dacă nu a fost posibilă prin metodele prezentate anterior) sau pentru evacuare de urgenţă în tamponada cardiacă[2].



6. *Explorări complementare:* CT, IRM, scintigrafie cu anticorpi antimiozină marcaţi cu Indiu 111, pericardioscopie, biopsie pericardică. Sunt necesare dacă rezultatele testelor anterioare sunt neconcludente.

Complicaţiile cele mai frecvente ale pericarditei acute sunt tamponada cardiacă, recurenţa, cronicizarea, sau evoluţia spre pericardita constrictivă.

Tratament

Medical

Se administrează antiinflamatoare nesteroidiene: *ibuprofen* 300-800 mg la fiecare 6-8 ore (de elecţie) în asociere cu protecţie gastrică. Se administrează zile sau săptămâni, cel mai bine până dispare colecţia lichidiană. *Colchicină* 0,5 mg de 2 ori/zi în monoterapie sau asociat cu ibuprofen se poate administra la primul episod sau pentru prevenirea recurenţelor[5].

Antiinflamatoarele steroidiene vor fi utilizate în boli de colagen/autoimune şi în pericardita uremică.

Pericardiocenteza în scop terapeutic se face de urgenţă în tamponada cardiacă, sau electiv atunci când există revărsate pericardice mari la pacienţi simptomatici, care persistă mai mult de o săptămână sub tratament corect condus. Se efectuează sub control fluoroscopic sau ecocardiografic şi este absolut contraindicată în disecţia de aortă[6].

Chirurgical

Drenajul chirurgical este de preferat în hemopericardul post-traumatic şi în pericarditele purulente. *Pericardiectomia* se recomandă pacienţilor cu revărsat persistent în ciuda tratamentului corect condus sau dacă apar fenomene de constricţie[2].

Pericardita cronică (exsudativă, adezivă, constrictivă) reprezintă inflamaţia pericardică persistentă peste 3 luni. Simptomatologia depinde de gradul de compresie cardiacă. Apar palpitaţii, durere toracică, sau fenomene de insuficienţă cardiacă dreaptă în formele efuzive importante.

Tratamentul simptomatic este asemănător celui din pericardita acută; poate include instilaţii pericardice cu corticosteroizi în bolile autoimune; când apar recurenţe frecvente se recomandă fenestrare pleuro-pericardică şi pericardiotomia percutană cu balon; pericardiectomia chirurgicală este indicată în revărsatele persistente/recurente mari refractare la celelalte mijloace terapeutice.

Pericardita constrictivă (pericard îngroşat, fibrozat, calcificat) este o complicaţie gravă care afectează sever umplerea ventriculară determinând fenomene de insuficienţă cardiacă dreaptă şi debit cardiac scăzut. Caracteristic la examenul obiectiv găsim jugulare turgescente, hepatomegalie, edeme, puls paradoxal (semnul Kussmaul). Este necesară efectuarea pericardiectomiei[2].

Bibliografie

1. Maisch B, Ristic AD. The classification of pericardial disease in the age of modern medicine. Curr Cardiol Rep 2002;4(1): 13-21.
2. Maisch B, Seferovic P, Ristic A, Erbel r. et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology, Eur Heart J 2004; Apr; 25(7):587-610.



3. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP: Braunwald s Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eighth Edition. Saunders Elsevier 2008, 1829-1854.
4. Levine MJ, Lorell BH, Diver DJ et al. Implications of echocardiographically assisted diagnosis of pericardial tamponade in contemporary medical patients: detection before hemodynamic embarrassment. J Am Coll Cardiol 1991;17:59-65.
5. Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J et al. Colchicine treatment for recurrent pericarditis: a decade of experience. Circulation 1998;97:2183-5.
6. Seferovic PM, Ristic AD, Maksimovic R et al. Therapeutic pericardiocentesis: up-to-date review of indications, efficacy, and risks. Pericardiology: contemporary answers to continuing challenges. Belgrade: Science; 2000, 417-42





CAPITOLUL III – GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE

13. REFLUXUL GASTROESOFAGIAN

Ioan Sporea, Alexandra Deleanu, Iulia Ratiu, Isabel Dan

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii digestive. Este o afecţiune cronică, cauzată de refluxul conţinutului gastric în esofag, determinând apariţia unor simptome, asociate uneori, cu leziuni ale mucoasei esofagiene.

În lumea occidentală, aprox. 25% din populaţie acuză pirozis cel puţin o dată pe lună, 12% cel puţin o dată pe săptămână, iar 5% acuză simptome de reflux zilnic[1].

Principala cauză pentru refluxul gastro-esofagian este contracţia insuficientă a sfincterului esofagian inferior (SEI) şi relaxarea patologică tranzitorie a SEI[2].

La apariţia esofagitei de reflux poate contribui şi existenţa unei hernii hiatale mari, care predispune la relaxarea tranzitorie a SEI[3, 4]. Alţi factori gastrici care pot determina BRGE sunt: volum gastric crescut după mese, presiune gastrică crescută determinată de obezitate sau sarcină, clinostatism după masă, evacuare gastrică întârziată sau gastropareză. Anumite medicamente şi alimente (tabelul 13.1), alături de stilul de viaţă (fumat, creştere în greutate) determină scăderea tonusului SEI[2].

Tabelul 13.1. Medicamentele şi alimentele care pot determina RGE.

Medicamente	**Alimente**
blocanţii canalelor de calciu	suc de portocale
anticolinergicele	ciocolată
agonişti β-adrenergici	mentă
antagonişti α-adrenergici diazepam	produse pe bază de roşii
antidepresive triciclice	mâncăruri grase
estrogeni	băuturi carbogazoase
progesteroni	oţet
teofilina	cafea şi produse pe bază de cofeină
narcotice	

Manifestări clinice

Principalele simptome ale BRGE sunt pirozisul şi regurgitaţiile acide[5]. In practică este de importanţă frecvenţa, durata şi severitatea acestora. Se consideră că pacien-



ţii care prezintă aceste simptome de cel puţin 2 ori pe săptămână, în decurs a 4-8 săptămâni, au BRGE. La fel, vârsta pacientului sau/şi prezenţa semnalelor de „alarmă" (tabelul 13.2) au un rol semnificativ şi impun evaluarea prin endoscopie digestivă superioară[6].

Tabelul 13.2. Semnale de „alarmă" în caz de RGE

disfagie
odinofagie
scădere în greutate
anemie
hemoragie digestivă superioară
istoric familial de cancer de tract digestiv superior

În cazul BRGE pot să apară însă şi simptome atipice, extradigestive cum ar fi: manifestări ORL, respiratorii şi durerea toracică (tabelul 13.3)[7].

Tabelul 13.3. Manifestări extradigestive ale BRGE

faringodinie	laringospasm
senzaţie de corp străin faringian	tuse cronică
globus	astm bronşic
disfonie	traheobronşită
otită medie	durere toracică noncardiacă
sinusită cronică	„sleep apnea"

Cele mai frecvente manifestări extradigestive sunt cele respiratorii şi anume: tusea cronică şi astmul bronşic. Prevalenţa BRGE conform studiilor, în cazul astmului este de 45-80%, iar în cazul tusei cronice de 20%[7].

În caz de durere toracică, în primul rând trebuie eliminată o cauză cardiacă. BRGE poate sta la originea unei dureri toracice de tip anginos, localizată retrosternal, cu iradiere uneori spre posterior, interscapular şi ascendent spre mandibule[8].

Explorarea pacienţilor cu BRGE

În marea majoritate a cazurilor, diagnosticul de BRGE se pune pe baza unei anamneze minuţioase şi este confirmat printr-un răspuns complet la administrarea de inhibitori de pompă de protoni (IPP).

Se recurge la examinări complementare (în principal endoscopie digestivă superioară) în timpul doi[9], cu excepţia pacienţilor cu semne de alarmă[10].

a) Endoscopia digestivă superioară (esogastroduodenoscopia) reprezintă examinarea cea mai utilă. Este singura capabilă să diagnosticheze şi să gradeze esofagita de reflux (clasificarea Los Angeles), poate exclude esofagite de alte cauze (ex. esofagita eozinofilică, prin biopsie) şi să depisteze leziuni asociate, cum ar fi ulcerul gastro-duodenal[11]. Această explorare are o specificitate foarte bună (90-95%), însă sensibilitatea este mai slabă (aprox. 50%) în cazul BRGE cu simptome digestive. Deci endoscopia este normală într-un caz din două de BRGE (cazurile de BRGE fără esofagită), iar când sunt prezente manifestările extradigestive, aceasta nu arată leziuni în 8 din 10 cazuri[12]. Este oricum explorarea de primă intenţie, în caz de apariţie a semnelor de „alarmă" şi pentru excluderea unui posibil cancer esofagian.



Ţinând cont de recomandările „Consensului franco-belgian" şi ale Colegiului American de Gastroenterologie (American College of Gastroenterology)[13, 14], se poate concluziona că endoscopia superioară este *indicată* în următoarele cazuri: vârsta pacientului peste 50 de ani, cu boala de reflux frecventă, semnale de alarmă (odinofagie, disfagie), simptomatologie atipică, eşec terapeutic la IPP sau recidivă după sfârşitul tratamentului.

Pentru stadializarea esofagitelor, în funcţie de severitatea acestora, s-a validat *clasificarea Los Angeles:* gradul A = una sau mai multe pierderi de substanţă, dar nici una depăşind 5 mm în lungime; gradul B = cel puţin o eroziune peste 5 mm, dar fără leziuni confluente între două pliuri; gradul C = cel puţin o eroziune confluentă între două sau mai multe pliuri, dar nedepăşind 75% din circumferinţă; gradul D = pierderi de substanţă (ulceraţii) ce cuprind peste 75% din circumferinţa esofagiană[11].

Tot în cadrul Conferinţei consensului franco-belgian s-a stabilit o clasificare simplă pentru diferenţierea esofagitelor non-severe (pierdere de substanţă necircumferenţială) de cele severe (leziuni circumferenţiale) şi de esofagitele complicate (stenoze, ulceraţii, epiteliu Barrett). Această clasificare permite stabilirea indicaţiei de urmărire endoscopică şi de evitare a controalelor inutile în cazul esofagitelor non-severe[13].

b) pH-*metria* se poate efectua ambulator, utilizând o sondă care înregistrează pH- ul la nivelul esofagului distal (supracardial) pe 24 de ore. Sonda este introdusă transnazal până la 5 cm deasupra cardiei. Este conectată la un sistem "holter", care achiziţionează toate informaţiile şi care înregistrează apariţia simptomelor şi date legate de alimentare, cât şi de poziţia pacientului (verticală sau orizontală). Această tehnică permite înregistrarea frecvenţei episoadelor de reflux, durata, cât şi momentul apariţiei acestora. Se consideră că există reflux acid, când pH-ul esofagian este sub 4. Acest lucru se întâmplă şi la subiecţi normali, dar timpul de expunere este de până la 4-5% din totalul timpului[9, 15]. Deşi pH-metria este testul cel mai sensibil pentru depistarea prezenţei refluxului acid intraesofagian, ea este utilizată doar în cazuri selecţionate: pacienţi cu simptome tipice de BRGE şi nonresponsivi la tratament (pentru stabilirea diagnosticului corect sau necesitatea unui tratament medicamentos suplimentar sau chiar chirurgical), pacienţi cu simptome atipice (ex. tuse cronică, astm bronşic) sau la pacienţi post- chirurgie anti-reflux[13, 14]. pH-metria poate fi realizată şi sub tratament cu inhibitori de pompă de protoni (IPP), în cazul în care se suspicionează controlul insuficient al secreţiei acide. Se estimează că sub terapie cu IPP, expunerea acidă (pH <4) a esofagului inferior trebuie să fie mai mică de 1,6% din timp[16].

c) Manometria esofagiană este utilizată doar în cazurile în care este suspicionată o tulburare motorie esofagiană (acalazie, spasm difuz esofagian) sau în cazurile în care este preconizată o intervenţie chirurgicală antireflux[14].

Complicaţiile RGE

Complicaţiile BRGE cronic includ sângerări din eroziuni esofagiene, ulceraţii, disfagie prin stenoze şi esofagul Barrett (metaplazie intestinală), care are risc crescut de apariţie a adenocarcinomului esofagian[17].

Esofagul Barrett (EB) reprezintă o metaplazie de tip intestinal la nivelul esofagului distal, ca rezultat al expunerii îndelungate la acid. EB se suspicionează endoscopie (ascensionarea liniei Z) şi se confirmă prin biopsii multiple (metaplazie de tip intes-



tinal). În cazul existenţei EB este importantă existenţa sau absenţa displaziei, care va influenţa atitudinea alterioară.

În caz de epiteliu Barrett, trebuie efectuate controale endoscopice regulate pentru a depista displazia sau un neoplasm incipient, cu potenţial terapeutic. Adenocarcinomul se dezvoltă la nivelul ariilor de metaplazie Barrett în mai multe etape progresând de la displazie uşoară la displazie severă, până la apariţia neoplaziei adevărate. Frecvenţa urmăririi endoscopice a pacienţilor cu metaplazie intestinală este determinată de gradul displaziei. La pacienţii fără displazie dovedită la două endoscopii succesive cu biopsii, se recomandă reevaluare endoscopică la 3-5 ani. În caz de displazie cu grad redus se vor face endoscopii anuale, iar la pacienţii cu grad înalt se recomandă mucosectomie (rezecţie endoscopică a mucoasei), ablaţie prin radiofrecvenţă sau chirurgie[18, 19].

Tratamentul RGE

Regimul igieno-dietetic poate fi util (scădere în greutate în caz de obezitate, reducerea volumului meselor, evitarea factorilor favorizanţi), însă eficacitatea acestuia este limitată în ceea ce priveşte controlul simptomatologiei şi nu are ca rezultat vindecarea unei posibile esofagite[20].

Antiacidele şi alginaţii neutralizează pH-ul şi au efect de tamponare, dar acţiunea lor este de scurtă durată şi nu duce la vindecarea esofagitelor[10].

Blocanţii de receptori H2 histaminici (ranitidina, famotidina, nizatidina) au acţiune antisecretorie de câteva ore şi cresc pH-ul cu până la o unitate în 24 de ore[9]. Dozele administrate sunt: ranitidina şi nizatidina 2 x 150 mg/zi, iar famotidina 40 mg/zi. Au eficacitate pe simptomatologie (pirozis), dar au eficacitate mai redusă privitor la cicatrizarea esofagitelor. Efectul lor diminuă în timp, în caz de tratament prelungit, prin apariţia toleranţei farmacologice[21].

Inhibitorii de pompă de protoni (IPP) au un efect antisecretor demonstrat (pe termen scurt şi lung), fiind superiori celorlalte clase de medicamente menţionate, atât asupra simptomatologiei, cât şi asupra leziunilor esofagiene. Reprezintă o clasă terapeutică bine tolerată, chiar în doze crescute şi pe perioade lungi. Deşi produc o uşoară hipergastrinemie prin acţiune antisecretorie, nu s-a constatat apariţia de tumori endocrine gastrice. De asemenea, folosiţi pe termen lung, nu induc malabsorbţie clinic semnificativă, prin absorbţie scăzută a nutrienţilor, oligoelementelor sau a vitaminelor[9, 10]. Principalii inhibitori de pompă de protoni folosiţi în Europa pentru BRGE sunt: omeprazolul (40 mg/zi), pantoprazolul (30 mg/zi), lanzoprazolul (30 mg/zi), rabeprazolul (20 mg/zi) şi esomeprazolul (40 mg/zi).

În trecut se recomanda un abord terapeutic gradat „step-up" (antiacide, blocanţi H2 şi în final, în caz de necesitate, IPP). În prezent s-a renunţat la această atitudine şi cele mai multe ghiduri recomandă strategia „step-down", începându-se în general cu IPP în doza normală, urmată apoi, în caz de succes de reducerea la jumătate de doză în cazul pacienţilor cu simptome tipice şi frecvente: esomeprazol 20 mg/zi, omeprazol 20 mg/zi, pantoprazol 15 mg/zi, lansoprazol 15 mg/zi, rabeprazol 10 mg/zi. Terapia „step-down" este urmată de succes în marea majoritate a cazurilor şi poate scădea costurile fără a avea efecte adverse ce pot afecta calitatea vieţii[22, 23].



Practic, în cazul în care nu s-a făcut endoscopie sau nu există esofagită, se administrează IPP 4 săptămâni, iar apoi IPP la nevoie; la pacienţii care nu au esofagită severă (pierdere de substanţă noncircumferenţială) IPP 4-8 săptămâni şi întreţinere cu IPP intermitent sau continuă, în funcţie de simptomatologie; în cazul esofagitelor severe se recomandă IPP 8 săptămâni, iar întreţinerea se face cu IPP doză minimă eficientă.

Complicaţiile care pot să apară în BRGE (stenoze, hemoragii, esofagul Barrett) se rezolvă de regulă pe cale endoscopică.

În cazul esofagitelor severe şi în caz de insucces la terapia medicamentoasă, se poate recurge la diverse proceduri antireflux endoscopice sau chirurgicale.

O varietate de tehnici endoscopice pentru tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian au fost dezvoltate ca alternativă la terapia antisecretorie sau intervenţii chirurgicale antireflux. Fiecare dintre aceste tehnici endoscopice antireflux este concepută pentru a modifica anatomia sau fiziologia joncţiunii gastro-esofagiene, impiedicând refluxul gastroesofagian. La ora actuală există trei categorii terapeutice endoscopice pentru BRGE severă: radiofrecvenţă (procedeul Stretta), sutura endoscopică a joncţiunii eso-gastrice (Endo-CinchTM, gastroplicatura transmurală NDO) şi terapia prin injectare de substanţe nonabsorbabile la nivelul joncţiunii (retrasă de FDA în 2003 din motive de nesiguranţă). Majoritatea studiilor privitoare la aceste terapii endoscopice au raportat informaţii puţine, pe loturi mici de pacienţi, privitoare la rezultatele pe termen lung. Sunt necesare studii noi care să ducă la creşterea eficienţei şi durabilităţii acestor metode[24].

Chirurgical se poate interveni (cazuri foarte rare, de boală severă şi refractară la terapia medicamentoasă corect condusă) prin abord clasic sau laparoscopic, practicându-se fundoplicaturarea Nissen. Aceasta constă în utilizarea marii tuberozităţi gastrice pentru a crea un manşon în jurul esofagului distal. Fundoplicatura poate fi totală sau parţială. Pacienţii trebuie informaţi însă asupra faptului că intervenţia chirurgicală este grevată de morbiditate şi mortalitate (0,5-1 %)[25-27], dar şi de apariţia uneori, a disfagiei postoperatorii.

În final se poate spune că în faţa unui pacient cu simptome tipice de BRGE (mai ales tineri şi fără semne de alarmă), nu se va începe printr-o explorare endoscopică, ci de primă intenţie rămâne proba terapeutică, în principal cu IPP.

RECOMANDĂRILE AGA *(American Gastroenterological Association)* PRIVIND TRATAMENTUL BRGE[28]

I. Scăderea ponderală pentru pacienţii obezi;

II. Medicamente antisecretorii pentru tratamentul pacienţilor cu GERD. IPP sunt mai eficiente decât blocantele H2;

III. Utilizarea pe termen lung a IPP pentru tratamentul pacienţilor cu esofagită după ce s-au dovedit clinic eficiente. Tratamentul de lungă durată ar trebui să fie titrat până la cea mai mică doză eficientă;

IV. În cazul pacienţilor cu durere toracică la care se suspectează BRGE, se administrează empiric IPP în 2 doze zilnic după excluderea unei patologii cardiace;

V. Endoscopie cu biopsie la pacienţii cu BRGE care acuză disfagie. în cazul în care nu există leziuni endoscopice, trebuie prelevate biopsii esofagiene (minim 5 fragmente) pentru excluderea unei esofagite eozinofilice;

VI. La pacienţii la care terapia antisecretorie empirică este ineficientă, se recomandă endoscopie digestivă superioară;



VII. Manometria nu se recomandă de rutină, ci este rezervată cazurilor care nu răspund la terapia empirică şi au un aspect normal la endoscopia digestivă superioară.

Bibliografie

1. Moayyedi P, Axon At. Review article: gastro-esophageal reflux disease: the extent of the problem. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 (Suppl 1): 11-19.
2. Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophisiology and clinical manifestations. Clev Clin J Med 2003; 70 (Suppl 5):S4-S19.
3. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M et al. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distension in reflux patients with hiatal hernias. Gastoenterology 2000;118:688-695.
4. Jones MP, Sloan SS, Rabine JC et al. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2001; 96:1711-1717
5. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastroesofageal reflux disease. Lancet 1990; 335:205-208.
6. Muller-Lissner S. Valeur sémiologique des symptômes de reflux gastroesophagien. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23:S13-S16.
7. Fass R, Achem SR, Harding S et al. Supra-oesophageal manifestations of station-oesophageal reflux disease and the role of night-time gastro-oesophageal reflux. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20:526- 538.
8. Bronstein JA, Caumes JL, Ricchcoeur M et al. Thoracic pain of oesophageal origin. Diagnostic management and treatment. Press Med 2003; 32(40): 1899-906.
9. Reflux gastro-oesophagien de Tadulte: „Diagnostic et traitement". Conference de consensus -SNFGE Paris 1999. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23:56-65.
10. Afssaps. Les antisecretoires gastriques chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique - Augumentaire. Novembre 2007.
11. Deviere J. Interpretation et place de l'endoscopie dans le reflux gastro-oesophagien. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23:S17-S20.
12. Weusten B, Smout A. Reflux gastro-oesophagien de l'adulte - Epidemiologie, histoire naturelle. In: Bruley des Varannes S, Tack J. Reflux gastro-oesophagien de l'adulte. Doin Editeures, 2002; p:65-82
13. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prescription_rgo_rap.pdf
14. De Vault KR, Castell DO. American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2005; 100:190-200.
15. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. Am J Med Sci. 2003; 326:300-308
16. Kuo B, Castell DO. Optimal dosing of omeprazole 40 mg daily: effects on gastric and oesophageal pH and serum gastrin in healthy controls. Am J Gastroenterol 1996; 91:1532-1538.
17. Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and „oesophagitis". Br J Surg. 1950; 38:175- 182.
18. Sampliner RE and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 2002; 97:1888-1895.
19. Spechler SJ. Clinical practice. Barrett's esophagus. New Engl J Med. 2002; 346:836-842.
20. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastro-oesophageal reflux disease? An evidence-based approach. Arch Intern Med 2006; 166:965-971.
21. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonist and prokinetics for gastro-oesofageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease (review). The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley and Sons, Ltd. 2002.



22. Bate CM, Green JRB, Axon ATR et al. Omeprazol is more effective than cimetidin for the relief of all grades of gastroesophageal reflux disease-associated heartburn, irrespective of the presence or absence endoscopic esophagitis. Alim Pharmacol Ther 1997; 11:755-763.
23. Inadomi J, Jamal R, Murata G, Hoffman R, Lavezo L, Vigil J, Swanson K, Sonnenberg A. Step- Down Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology 2001; 121:1095-1100.
24. Falk GW, Fennerty MB, Rothstein RI. AGA Institute Technical Rewiew on the Use of Endoscopic Therapy for GERD. Gastroenterology 2006; 131 1315-1336.
25. Bigard MA. Nouveautés thérapeutiques dans le reflux gastro-oesophagien. Press Med 2007; 36:1907- 1912.
26. Gayet B. Traitement chirurgical du reflux gastro-oesophagien. Operer mais pourquoi, qui et comment? In: Bigard MA (ed). Le reflux gastro-oesophagien. Conceptions actuelles. John Libbey Eurotext 2003.
27. Catarci M, Gentileschi P, Papi C et al. Evidenced based appraisal of antireflux fundoplication. Ann Surg 2004; 239:325-337.
28. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease by Peter J. Kahrilas, Nicholas J. Shaheen, Michael F. Vaezi. Gastroenterology 2008; 135 (4): 1383-1391 ,e5.



14. BOALA ULCEROASĂ

(Ulcerul gastric şi duodenal)

Gheorghe Bălan

Definiţie

Termenul de boală ulceroasă circumscrie ansamblul nosologic al patologiei ulceroase peptice gastrointestinale (simptomatice sau asimptomatice) şi complicaţiilor acesteia.

Noţiunea de ulcer peptic reuneşte totalitatea leziunilor caracterizate de un defect de structură exprimat printr-o pierdere de substanţă de la nivelul mucoasei gastrice, duodenale, esofagiene, intestinale sau anastomozelor gastrointestinale, cu infiltrate celulare inflamatorii şi necroze de coagulare, depăşind în profunzime muscularis mucosae, cu potenţial perforativ-penetrant.

În cadrul acestei secţiuni ne vom referi exclusiv la ulcerele gastrice şi duodenale, cu evoluţie acută (ulcer acut) sau cronică (ulcer cronic), afecţiuni cu impact semnificativ din perspectiva incidenţei şi prevalenţei crescute - reale probleme de sănătate publică.

Epidemiologie

Epidemiologia ulcerului gastric şi duodenal a cunoscut o dinamică particulară în ultimul secol, cu semnificative diferenţe geografice ale incidenţei şi prevalenţei şi o larg exprimată tendinţă de scădere a acestora, în special la populaţia de vârstă tânără. Studiile epidemiologice relevă o prevalenţă crescută a ulcerului duodenal în rândul populaţiei ţărilor occidentale şi o incidenţă dominantă a ulcerului gastric la populaţia ţărilor asiatice[1]. În Europa, deşi în scădere în ultimele patru decenii, patologia ulceroasă peptică rămâne caracterizată de o incidenţă relativ crescută, de 1-2/1000 de locuitori[2].

Prevalenţa bolii este estimată la 5-10%, aceasta fiind de 4-10 ori mai mare în populaţia *Helicobacter pylori* (*H. pylori)* pozitivă[3]. În contrast cu tendinţa de scădere a incidenţei ulcerelor gastrice şi duodenale necomplicate, este subliniată o incidenţă cvasiconstantă a ulcerelor gastrice complicate, fapt atribuit creşterii consumului de antiinflamatorii non-steroidine (AINS) în rândurile unei populaţii aflate într-un proces constant de îmbătrânire.

Este formulată concluzia că, într-o populaţie dată, epidemiologia bolii ulceroase este relaţionată parametrilor cu semnificaţie etiopatogenică - infecţia cu *H. pylori* şi consumul de AINS[4]. Prevalenţa ulcerului peptic este, de asemenea, dependentă de comorbidităţi documentate statistic, între care pot fi menţionate afecţiunile bronhopulmonare cronice obstructive, deficitul de alfa 1-antitripsină, fibroza chistică, ciroza hepatică, boala cronică de rinichi şi sindroamele endocrine precum Zollinger-Ellison, neoplaziile endocrine multiple de tip I (Multiple Endocrine Neoplasia - MEN I), hiperparatiroidismul[3].



Etiopatogenie

Patogeneza ulcerului peptic este complexă şi multifactorial fundamentată. Deşi percepţia originară a rezervat potenţialului agresiv al hipersecreţiei acide rolul primordial, în prezent, ulcerul peptic este acceptat a fi expresia dezechilibrului dintre factorii de agresiune luminală (pH-ul acid, indicele termic şi osmolaritatea bolului alimentar, substanţele cu efect detergent şi acţiune citotoxică, compuşii bacterieni cu potenţial inflamator local şi sistemic) şi funcţia de apărare mucoasă (ansamblul de elemente care conservă indemnitatea mucoasei)[5]. Apărarea mucoasă este un proces dinamic, rezistenţa mucoasei la factorii de agresiune fiind permanent adaptată nivelului de expunere prin creşterea fluxului sanguin local şi a volumului de mucus secretat la suprafaţa celulelor epitaliale. Fenomenul de apărare a mucoasei este organizat secvenţial de la nivel luminai spre straturile profunde, direct relaţionat cu tipul şi intensitatea factorilor de agresiune[6]. Factori luminali (stratul mucos alcalin, imunoglobulinele, lactoferina), epiteliali (integritatea joncţiunilor intercelulare, repararea şi regenerarea celulară), şi fluxul sanguin mucos sunt în egală măsură recunoscuţi a participa în procesul defensiv. tabelul 14.1 ilustrează într-o formă rezumată factorii de agresiune, respectiv, de apărare a mucoasei gastrice.

Tabelul 14.1. Factori de agresiune şi de apărare a mucoasei gastrice

Factori de agresiune	**Factori de apărare**
Secreţia acidă (acidul clorhidric) şi pepsina	Fluxul sanguin mucos optim
Infecţia cu *H. pylori*	Funcţionalitatea biochimică a stratului mucos
Consumul de AINS	Joncţiunile intercelulare strânse
Refluxul biliar duodenogastric	Repararea celulară
Alcoolul	Regenerarea tisulară

Descoperirea frecventei asocieri dintre infecţia cu *H. pylori* şi ulcerul peptic a schimbat conceptul de fundamentare patogenetică în ulcerogeneză, consacrând natura infecţioasă a bolii[7]. Şi alţi factori de mediu sau dependenţi de gazdă sunt comentaţi ca factori de risc în ulcerogeneză: fumatul şi stresul fizic sau emoţional. În acest context, trebuie subliniat faptul că noţiunea de ulcer de stres este rezervată ulcerelor (frecvent complicate hemoragie) apărute ca şi consecinţă a unor afecţiuni organice severe (traumatisme cerebrale, arsuri, sepsis cu insuficienţă multiplă de organ) la pacienţii asistaţi în unităţile de terapie intensivă[8].

Rolul Helicobacter pylori. *Helicobacter pylori* este o bacterie gram negativ prezentă atât la nivelul suprafeţei luminale a epitelului gastric cât şi intraepitelial, cauzatoare de inflamaţie mucoasă cronică. Peste jumătate din populaţia generală este infectată cu *H. pylori*, infecţia constituindu-se co-factor important în patogeneza bolii peptice gastrice şi duodenale prin mecanisme diverse precum: (a) modificările epiteliale de suprafaţă, (b) creşterea secreţiei acide corelate cu o sensibilitate particulară la stimularea secreţiei de gastrină, (c) producerea de toxine agresive local, şi (d) perturbarea secreţiei duodenale de bicarbonat[9]. Faptul că dintre pacienţii care probează o infecţie cu *H. pylori* doar o minoritate (aprox. 10-15%) asociază ulcerul peptic justifică ipoteza că factori dependenţi de gazdă ar avea un rol critic în determinarea bolii ulceroase[10]. La



pacienţii *H. pylori* pozitivi sunt citaţi deopotrivă ca factori ce ar putea avea un rol în dezvoltarea leziunilor ulceroase modelul histologic al gastritei induse, schimbările în homeostazia hormonilor gastrici, nivelul secreţiei acide, metaplazia gastrică la nivelul duodenului, interacţiunea bacteriei cu bariera mucoasă şi mecanismele imunopatogenice amorsate, tipul de tulpini bacteriene şi factori genetic[7]. Metaplazia duodenală de tip gastric este dezvoltată în contextul supraîncărcării acide duodenale şi reprezintă sediul grefei bacteriene, *H. pylori* având tropism selectiv pentru mucoasa de tip gastric. Corolare sunt modificările de duodenită subsecvente, premisă a apariţiei leziunilor ulceroase şi la nivel duodenal[11]. Nu mai puţin important este faptul că infecţia cu *H. pylori* a fost asociată statistic şi cu patogeneza adenocarcinomului gastric şi a limfomului MALT. În contextul asocierii certe în plan etiopatogenic dintre *H. pylori* şi boala ulceroasă, eradicarea infecţiei se legitimează raţională în terapia bolii ulceroase, prin vindecarea patologiei peptice şi reducerea recurenţelor acesteia.

Rolul AINS. Consumul de AINS este raportat etiopatogenic bolii ulceroase prin inhibarea la nivel local şi sistemic a secreţiei de prostaglandine implicate în repararea şi protecţia tisulară mucoasă, cu reducerea hidrofobicităţii mucusului alcalin şi alterarea semnificativă a fluxului vascular intramucos. Acest proces patogenic este determinat de blocarea activităţii enzimatice a ciclooxigenazei 1 (COX 1) în special, dar şi a COX 2. Rolul esenţial în iniţierea leziunilor mucoase generate de AINS se substituie modificărilor aderenţei neutrofilelor la microcirculaţia gastrică, cu eliberarea de proteaze şi de radicali liberi de oxigen şi cu obstrucţia fluxului sanguin capilar[12]. Consumul de AINS trebuie privit ca element etiopatogenic al bolii ulceroase independent de infecţia cu *H. pylori*, determinând frecvent patologie peptică şi la pacienţii *H. pylori* negativi. Mai mult, AINS sunt considerate a exercita chiar un efect toxic local, independent de inhibiţia COX. Creşterea considerabilă a consumului global de AINS la persoane în vârstă, caracterizate printr-o alterare a integrităţii fiziologice a mucoasei tubului digestiv, a condus la o prevalenţa din ce în ce mai crescută a patologiei peptice AINS- induse. În ceea ce priveşte corticoterapia, deşi rolul acesteia în ulcerogeneză rămâne controversat, asocierea corticosteroizilor cu AINS este acceptată ca factor de risc pentru patologia peptică[13].

Alte circumstanţe cu rol etiopatogenic în apariţia bolii ulceroase includ: (a) prezenţa unor profiluri genetice particulare (cu descrierea unor forme familiale de ulcer gastric şi duodenal), acestea putând influenţa chiar formele diferite de răspuns la terapia de eradicare a *H. pylori*[14], (b) chimioterapia şi radioterapia, (c) obstrucţiile duodenale, (d) toxicomania, (e) infecţia cu virus *Herpes simplex* de tip l[15], şi (f) gastrinoamele din cadrul sindromului Zollinger-Ellison.

Diagnosticul bolii ulceroase

Este fundamentat pe o evaluare complexă clinico-investigaţională.

Manifestări clinice. Frecvent, ulcerele gastrice şi duodenale evoluează asimptomatic. Descoperirea bolii ulceroase este astăzi însă mult mai facilă datorită folosirii pe scară largă a tehnicilor de endoscopie digestivă superioară în investigarea altor speţe patologice precum:boala de reflux gastroesofagian (BRGE), anemia hipocromă microcitară sau boala peptică în programul de monitorizare; de asemenea, patologia ulceroasă gastro-duodenală poate fi adesea decelată cu ocazia unei evaluări endoscopice



preoperatorii sau la pacienţi care reclamă tratamente cu agenţi farmacologici de risc ulcerogen. Trebuie reţinut faptul că în categoria ulcerelor asimptomatice se încadrează frecvent cele determinate de consumul de AINS la vârstnici, identificate în cadrul evaluării etiologice a unei hemoragii digestive superioare inaugurale.

Mandatorie este obţinerea unor date anamnestice referitoare la antecedentele personale patologice, în special cele de patologie peptică sau de infecţie cu *H. pylori*. Importantă este şi prelevarea de informaţii cu privire la medicaţia de fond administrată (AINS, glucocorticosteroizi, medicaţie antiagregantă şi/sau anticoagulantă). Indicaţia unui program de evaluare presupune şi cuantificarea precisă a consumului de etanol şi a fumatului.

Cardinal din punct de vedere clinic este sindromul ulceros al cărui simptom principal este durerea epigastrică. Aceasta este descrisă ca având caracter de arsură, fără o iradiere particulară şi cu debut obişnuit postprandial: imediat postprandial în cazul ulcerului gastric, respectiv postprandial tardiv (peste 2-3 ore), în cazul ulcerului duodenal. Durerea nocturnă şi ameliorarea acesteia de către antiacide sau antisecretorii reprezintă un factor de sugestie diagnostică fundamental[13]. Periodicitatea durerii în relaţie cu mesele (mica periodicitate) respectiv cea sezonieră (marea periodicitate) constituie un element diagnostic important. Alte elemente subiective sunt reprezentate de: (a) sindromul dispeptic (eructaţiile, meteorismul, distensia abdominală, senzaţia de saţietate precoce), (b) pirozisul, (c) durerea toracică anterioară, (d) simptomele sindromului anemic (astenie, fatigabilitate, dispnee, palpitaţii, vertij). Examenul obiectiv în cadrul bolii ulceroase necomplicate este în mod obişnuit sărac, sensibilitatea la palparea epigastrică şi, mai rar, a hipocondrului drept reprezentând singurul semn clinic decelabil. Obiectivarea hemoragiei digestive superioare exteriorizate prin hematemeză, melenă sau hematochezie (examenul digital rectal), respectiv a clapotajului în caz de insuficienţă evacuatorie gastrică manifestă clinic sugerează complicaţii ale leziunilor ulceroase, care pot fi anticipate şi de evoluţia precipitată a mai multor elemente clinice particulare prin intensitate şi percepţie subiectivă. în ciuda complexităţii ansamblului clinic care defineşte sindromul ulceros, importantă este recunoaşterea unor semne de alarmă (tabelul 14.2), cu trimitere la complicaţiile ulcerului peptic gastric şi duodenal, care impun o evaluare gastroenterologică promptă[16].

Tabelul 14.2. Semnele de alarmă din cadrul bolii ulceroase

Hemoragia exteriorizată sau decelarea unui sindrom anemic Saţietatea precoce
Pierderea involuntară în greutate, inexplicabilă clinic
Disfagia sau odinofagia progresivă
Vărsăturile recurente
Antecedentele eredo-colaterale de cancer în sfera digestivă

Explorările paraclinice în boala ulceroasă. Acestea sunt indicate în vederea confirmării unei leziuni ulceroase şi a localizării acesteia, fiind fundamentale în diagnosticul pozitiv al bolii ulceroase, în condiţiile unui pacient stabil hemodinamic. Cazurile de instabilitate hemodinamică pe fondul complicaţiilor hemoragice şi/sau septice sis-



temice impun cu prioritate management specific medicinei de urgenţă şi terapiei intensive, programul explorator gastroenterologie fiind desfăşurat ulterior. Monitorizarea parametrilor vitali, asigurarea unei căi de abord venos şi Oxigenoterapia sunt deziderate terapeutice de primă linie. Resursele exploratorii în practica clinică sunt radiologice şi endoscopice, aplicabile diferenţiat în raport cu nivelul dotării unităţilor spitaliceşti. Ideală este cu prioritate investigarea endoscopică.

Endoscopia digestivă superioară (EDS) permite diagnosticul pozitiv, cu descrierea leziunii şi precizarea localizării, formei şi dimensiunilor acesteia[17]. În practica explorării endoscopice diagnostice se impun considerate sediile predilecte ale leziunilor ulceroase - regiuni învecinate mucoaselor joncţionale (zona de tranziţie esofagogastrică, corporeoantrală respectiv gastroduodenală). Ulcerele obiectivate în duodenul distal trebuie să conducă la suspiciunea bolii Crohn, originii ischemice a acestora sau sindromului Zollinger-Ellison.

Explorarea endoscopică permite prelevarea de biopsii (în vederea excluderii naturii maligne a leziunilor, a evaluării gradului de afectare a mucoasei gastrice, a detectării leziunilor displazice, respectiv evidenţierii infecţiei cu *H. pylori*) şi efectuarea unui gest terapeutic. Ulcerul peptic este diagnosticat endoscopie prin obiectivarea unui defect de mucoasă cu diametrul mai mare de 5 mm, acoperit cu fibrină. Majoritatea ulcerelor sunt descrise ca având un contur ciclic, cu o bază netedă şi pliuri radiare ale mucoasei, cu dispunere până în vecinătatea discontinuităţii acesteia. Ulcerele sunt cel mai adesea solitare, iar dimensiunile nu depăşesc obişnuit 3 cm. Leziunile cu diametrul sub 5 mm sunt definite ca eroziuni; din acest punct de vedere, limita dimensională de încadrare a leziunilor este arbitrară, criteriul de definiţie raportându-se în particular confirmării atingerii în profunzime a muscularis mucosae[7]. Spre deosebire de localizarea duodenală unde biopsierea şi histodiagnosticul nu se impun de rutină, pentru localizarea gastrică a ulcerului, benignitatea trebuie confirmată anatomopatologic în toate cazurile[18, 19]. Ulcerul gastric necesită reevaluare endoscopică (şi redocumentare hispopatologică, eventual) la 6-12 săptămâni, pentru a verifica vindecarea completă. Chiar în cazul unui histodiagnostic de benignitate, ulcerele gastrice care nu probează vindecare la termenul de monitorizare sunt suspecte de malignitate/malignizare[20] şi justifică indicaţia tratamentului chirurgical.

Investigarea infecţiei cu H. pylori face parte din protocolul diagnostic uzual al oricărei patologii peptice. Funcţie de planul de investigare a pacientului şi de momentul la care este cercetată infecţia, testele diagnostice pot fi invazive (dependente de EDS) sau neinvazive. Opţiunea pentru una din explorările invazive este preferată la pacienţii care au indicaţie pentru EDS şi se realizează în cadrul aceluiaşi examen endoscopie care pune în evidenţă leziunea ulceroasă. Acestea sunt reprezentate de testul rapid pentru activitate ureazică din proba bioptică de mucoasă gastrică, sau de expertiza histopatologică a probelor prelevate din mucoasa gastrică antrală şi fundică, cu evidenţierea bacteriei şi realizarea de culturi şi antibiograme utile orientării schemei terapeutice optime de eradicare, respectiv reconsiderarea acesteia în caz de răspuns deficitar la terapia standard de eradicare. Testele neinvazive sunt propuse pe de o parte pacienţilor al căror diagnostic de ulcer peptic a fost stabilit radiologie şi, pe de altă parte, pacienţilor aflaţi în programul de monitorizare a eradicării *H. pylori* sau cu antecedente de ulcer peptic recrudescent clinic. Testele neinvazive presupun: (a) testele



serologice: reacţia ELISA, testul rapid capilar şi testul salivar, (b) dozarea antigenului fecal *H. pylori*, şi (c) testele respiratorii - urea breath test[13, 20, 21]. Este importantă menţiunea că, în cazul unei infecţii antecedente dovedite, testele serologice nu îşi mai găsesc utilitatea pe fondul persistenţei markerilor serologici anti-H. pylori. Nu în cele din urmă, trebuie luată în considerare posibilitatea existenţei de rezultate fals-negative[20].

Explorările imagistice. Au aplicabilitate în contextul contraindicaţiilor pentru instrumentarea endoscopică, atunci când aceasta este imposibil de realizat, sau când pacientul o refuză. Examenul imagistic radiologie cu sulfat de bariu, standard sau cu dublu contrast, este o alternativă viabilă a diagnosticului endoscopic. Imaginea clasică de ulcer peptic presupune detectarea unei nişe pentru care sunt descrise caractere de benignitate sau de malignitate. În fapt, imposibilitatea delimitării certe dintre cele două tipuri de ulcer prin examenul imagistic radiologic impune în cvasitotalitatea ulcerelor cu localizare gastrică explorarea endoscopică ulterioară şi prelevarea de biopsii. În egală măsură, examenul radiologie probează utilitate în atestarea unora dintre complicaţiile ulcerului gastric şi duodenal (stenozele medio-gastrice sau piloro-bulbare, respectiv, semnele imagistice care evocă complicaţia perforativă - pneumoperitoneul) şi poate oferi informaţii utile în calificarea şi estimarea amplorii refluxului gastroesofagian.

Explorările funcţionale. În cazuri particulare, explorarea funcţiei secretorii gastrice prin dozarea secreţiei acide bazale şi maximale se poate dovedi utilă chiar dacă este apreciată ca fiind de interes istoric. Aceasta se impune în principal în cazul ulcerelor multiple, al celor cu localizare distală bulbului duodenal, ulcerelor recurente sau refractare la tratamentul antisecretor standard, ulcerelor asociate cu diaree, steatoree şi scădere ponderală şi în evaluarea postoperatorie a bolii ulceroase pentru care s-au practicat tehnici de vagotomie.

Alte explorări. Determinarea gastrinemiei se indică în suspiciunea de sindrom Zollinger-Ellison.

Diagnosticul diferenţial al bolii ulceroase

Patologia ulceroasă pretează la realizarea unui diagnostic diferenţial cu o serie de entităţi patologice în principal specifice sferei gastrointestinale. De menţionat sunt tulburările dispeptice gastroduodenale - dispepsia funcţională - caz în care examinarea endoscopică sau imagistică atestă absenţa oricărei mărci lezionale morfologice. Secundar, diagnosticul diferenţial include entităţi patologice manifeste morfologic, cu tablou clinic asemănător: duodenita şi gastroduodenita (congestivă sau erozivă), esofagita de reflux şi, nu în ultimul rând, neoplasmele gastrice şi pancreatice care se justifică considerate în contextul sindromului dureros[13]. Stabilirea unui diagnostic pozitiv în aceste cazuri se realizează în cadrul unui program explorator praraclinic elaborat.

O a doua categorie de entităţi patologice care pretează la diagnostic diferenţial cu boala ulceroasă este cea în care ulcerul este prezent ca entitate morfopatologică - în acest sens sunt de interes pe de o parte ulcerele din sindromul Zollinger Ellison (patologie distinctă de boala ulceroasă) şi, pe de altă parte, ulcerele din cadrul bolii Crohn cu localizare gastrică (rar) sau duodenală. În aceste cazuri, diagnosticul diferenţial este realizat cu ajutorul dozării gastrinemiei, respectiv prin distribuţia şi caracterele histopatologice ale leziunii ulceroase. Alte patologii de interes mai scăzut în cadrul diagnosticului diferenţial al ulcerelor peptice includ ischemiile mezenterice, pancreatita cronică, colecistopatiile sau sindromul de intestin iritabil.



Complicaţiiile bolii ulceroase

Hemoragia digestivă superioară - una din principalele urgenţe în gastroenterologie - se poate manifesta în formă acută, exteriorizată prin hematemeză şi/sau melenă (rareori prin hematochezie), fiind deseori gravă şi putând conduce la instalarea stării de şoc hipovolemic. În formă cronică, hemoragia digestivă superioară se manifestă ocult, silenţios, prin elemente ale unui sindrom anemic cu profil paraclinic de carenţă marţială (anemie microcitară hipocromă hiposideremică). În cazul formelor cu evoluţie acută după resuscitarea volemică, endoscopia digestivă superioară în urgenţă încadrează originea sângerării şi poate permite un gest terapeutic (hemostază endoscopică). Recurenţele hemoragice reclamă o reevaluare responsabilă a factorilor de risc[22, 23]. Aceştia sunt prezentaţi rezumativ în tabelul 14.3. În cazul identificării unuia sau mai multor factori de risc trebuie avută în vedere internarea pacientului în serviciul de terapie intensivă şi programarea unei endoscopii digestive superioare de control („second-look")[24].

Perforaţia, peritonita secundară şi evoluţia penetrantă. Clinic decelarea contracturii abdominale cu apărare şi a semnului Blumberg, pe fondul unui debut dureros brusc şi de mare intensitate, alcătuiesc tabloul unui abdomen acut chirurgical asociat frecvent perforaţiei libere în peritoneu, cu peritonită secundară în cadrul bolii ulceroase. Penetrarea organelor de vecinătate se poate manifesta clinic estompat sau polimorf, cu elemente specifice suferinţei organului implicat; este importantă recunoaşterea elementelor de pancreatită acută, potenţial de mare gravitate evolutivă. Managementul complicaţiilor perforative sau penetrante este eminamente chirurgical.

Tabelul 14.3. Factori de risc de resângerare în cazul hemoragiilor digestive superioare non-variceale

1. Imposibilitatea aplicării terapiei cu inhibitori de pompă de protoni
2. Decelarea unei sângerări active la momentul explorării endoscopice
3. Hemostaza endoscopică aplicată ca unică resursă terapeutică
4. Necesitatea administrării de heparină după hemostaza endoscopică
5. Hemoragia digestivă superioară la un pacient cu hepatopatie severă
6. Instabilitatea hemodinamică
7. Prezenţa comorbidităţilor
8. Decelarea de ulcere de dimensiuni mari
9. Ulcerul duodenal bulbar de faţă posterioară

Stenoza reprezintă o complicaţie cu localizare preponderent pilorobulbară, manifestată clinic prin vărsături alimentare postprandial tardiv, cu apetit păstrat în contrast cu scăderea ponderală, adesea importantă. Evoluţia clinică a acestor pacienţi poate fi marcată de dezvoltarea unei alcaloze metabolice hipocloremice, cu tulburări psiho-neurologice care impun un diagnostic diferenţial aprofundat. Examenul endoscopie indicat pentru încadrarea diagnostică a leziunii obstructive este de certă utilitate şi trebuie practicat după evacuarea prealabilă a conţinutului gastric. Prelevarea de biopsii pentru excluderea unei neoplazii este obligatorie. Relaţii imagistice contributive în diagnosticul obstrucţiilor pilorobulbare pot fi obţinute şi prin examenul radiologie baritat. Terapia suportivă, de echilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică şi de susţinere nutriţională este justificat iniţiabilă de primă intenţie. Remiterea simptomatică sub tratament de reechi-



librare şi antisecretor este posibilă şi probează caracterul organofuncţional al stenozei. Evoluţia trenantă a manifestărilor clinice sub tratament adecvat impune reconsiderarea strategiei terapeutice, tratamentul endoscopic (divulsia pneumatică pilorobulbară) sau chirurgical reprezentând principalele opţiuni.

Tratamentul în boala ulceroasă

Măsurile generale. Atitudinea terapeutică în cadrul bolii ulceroase este determinată în principal de etiologia acesteia şi de prezenţa sau absenţa complicaţiilor. Măsurile de resuscitare şi terapie intensivă sunt necesare cu precădere în toate cazurile de patologie peptică complicată cu o stare de şoc (hemoragic, septic). Pe de altă parte, obiectivarea infecţiei cu *H. pylori* impune asocierea terapiei de eradicare.

Rolul măsurilor generale igieno-dietetice este inconstant probat. Educarea pacienţilor pentru evitarea alimentelor şi băuturilor apreciate subiectiv drept agravante ale simptomatologiei reprezintă o atitudine legitimă. Limitarea consumului de alcool face parte deopotrivă din rândul recomandărilor uzuale. Nu în cele din urmă, abordarea unui tratament antisecretor profilactic în cazul pacienţilor supuşi unor evenimente de stres acut (internări în spital, intervenţii chirurgicale, imobilizări la pat etc.) reprezintă o conduită de recomandat.

În termeni practici, managementul bolii peptice în cazul pacienţilor tineri, în lipsa semnelor de alarmă sau a complicaţiilor clinic manifeste, presupune iniţierea unui tratament empiric antisecretor care poate conduce la o rezoluţie promptă a manifestărilor clinice tipice pentru sindromul ulceros, şi reprezintă resursa terapeutică suficientă. Evoluţia nesatisfăcătoare sub tratament empiric antisecretor face necesară evaluarea endoscopică. Investigarea endoscopică iniţială necesară stabilirii planului de management este indicată atât în cazul pacienţilor de peste 45-50 de ani (vârsta fiind un factor de risc independent în patologia ulceroasă, cu impact direct proporţional), cât şi în cazul prezenţei semnelor de alarmă; de asemenea, endoscopia este indicată în cazul prezenţei altor factori de risc (dintre care menţionăm: antecedentele personale patologice de boală ulceroasă, infecţia cu *H. pylori*, consumul de AINS şi fumatul) chiar dacă aceştia pot fi decelaţi la mai mult de 2/3 din pacienţii cu patologie peptică[25, 26].

Tratamentul medicamentos. Cura medicală în cazul patologiei ulceroase este dictată în principal de obiectivarea infecţiei cu *H. pylori* (când eradicarea se impune cu prioritate), respectiv de documentarea consumului de AINS (care face trimitere la reconsiderarea medicaţiei antiinflamatorii - opţiunea pentru substanţe cu efect inhibitor selectiv pentru COX 2, asocierea terapiei antisecretorii pe durată extinsă sau asocierea terapiei citoprotective cu misoprostol).

Resursele farmacologice pentru cazurile cu evoluţie independentă de infecţia cu *H. pylori* şi/sau de consumul de AINS sunt numeroase, de inegală eficacitate terapeutică şi reprezentate în principal de antagonişti ai receptorilor histaminici H2, inhibitori ai pompei de protoni, factori cu valoare citoprotectivă şi de neutralizarea acidului clorhidric.

Protocoalele terapeutice vizează ca principale obiective[27]: (a) identificarea căii optime de eradicare a infecţiei cu *H. pylori* în contextul creşterii ratei de eşec a schemelor terapeutice consacrate; (b) stabilirea celor mai eficiente metode de prevenire a ulcerului dezvoltat sau recurent pe fondul consumului de AINS; şi (c) descoperirea



celei mai bune metode de tratament pentru ulcerul *H. pylori* negativ, non-AINS-dependent. În condiţie rezumată, tabelul 14.4 ilustrează (cu precizări asupra posologiei) principalele resurse farmacologice utilizate în tratamentul bolii ulceroase.

Tabelul 14.4. Resurse farmacologice în tratamentul bolii ulceroase

Inhibitori de pompă de protoni (IPP)	Omeprazol UG: 40 mg, p.o./zi, dimineaţa preprandial. UD: 20 mg, p.o./zi, dimineaţa preprandial. Alte substanţe farmacologic active: Pantoprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol
Blocanţi ai receptorilor H2	Famotidină UG: 40 mg, p.o./zi, seara la culcare UD: 40 mg, p.o./zi, urmat de 20 mg p.o./zi, seara la culcare Alte substanţe farmacologic active: Cimetidină, Ranitidină, Nizatidină
Antibiotice	A se vedea ***ERADICAREA INFECŢIEI CU H.P.***
Antidiareice cu acţiune antisecretorie şi/sau anti-***H. Pylori***	Subsalicilat de Bismut 525 mg/zi, tablete, p.o. 30 ml/zi, soluţie buvabilă, p.o.
Agenţi citoprotectivi	Misoprostol 100-200 mcg p.o. x 4-6/zi, în timpul meselor şi la culcare Sucralfat 1 g, p.o. x 2-4/zi, preprandial

Tratamentul farmacologic în boala ulceroasă *H. pylori* pozitivă impune terapia de eradicare, ulcerul peptic (complicat sau necomplicat) regăsindu-se în primele cinci indicaţii în care eradicarea este strict recomandată. Protocoalele terapeutice sunt în continuă adaptare realităţilor evolutive ale infecţiei, propuse în scheme aplicabile succesiv în funcţie de răspunsul la tratament. De interes în contextul lucrării de faţă este prima linie terapeutică, aceasta fiind reprezentată în cele mai multe situaţii pe de o parte de tripla terapie aplicabilă pe o durată de 7 până la 14 zile[28] şi, pe de altă parte, de terapia de tip secvenţial de eradicare a *H. pylori*[29, 30]. Schemele terapeutice standard conform consensurilor din domeniu sunt prezentate în cadrul tabelului 14.5.

Tabelul 14.5. Terapii standard de eradicare a infecţiei cu ***H. pylori***

TRIPLA TERAPIE	IPP doză dublă* + Amoxicilină lg x 2/zi (Metronidazol, 500 mg, p.o. la 12 ore în caz de alergie la peniciline) + Claritromicină 0,5 g x 2/zi, 7-14 zile
TERAPIA SECVENŢIALĂ	5-7 zile IPP doză dublă + Amoxicilină lg x 2/zi, apoi 5-7 zile IPP doza dublă + Claritromicină 0,5 g x 2/zi + Metronidazol 0,5 g x 2/zi
*IPP doză dublă: Omeprazol/Esomeprazol/Rabeprazol 20 mg x 2/zi, sau Lansoprazol 30 mg x 2/zi, sau Pantoprazol 40 mg x 2/zi, dimineaţa, preprandial	



Durata tratamentului medicamentos este corelată cu localizarea leziunii ulceroase şi este prezentată în tabelul 14.6[31].

În toate cazurile de boală ulceroasă complicată, terapia de eradicare poate fi prelungită corelat cu evoluţia clinică, până la documentarea paraclinică a eradicării. Prelungirea schemei de eradicare este recomandată în toate cazurile cu evoluţie atipică, mai ales în condiţiile absenţei remisiunii clinice sau în cazul recurenţei simptomatice. Consecutiv, examinarea endoscopică la 6-8 săptămâni de la diagnostic cu prelevarea de biopsii în vederea excluderii unei neoplazii este mandatorie în cazul tuturor ulcerelor gastrice.

Tabelul 14.6. Durata tratamentului în boala ulceroasă în funcţie de localizarea leziunii

Ulcer gastric	Regim igieno-dietetic şi tratament medical timp de 4-6 săptămâni (inclusiv faza de eradicare a ***H. pylori,*** în caz de infecţie asociată) urmat de control endoscopic la 6-8 săptămâni.
Ulcer duodenal necomplicat, fără risc, responsiv simptomatologic la tratament	Regim igieno-dietetic şi tratament medical simptomatic +/- Eradicarea infecţiei cu ***H. pylori*** în caz de infecţie asociată
Ulcer duodenal complicat sau care asociază: terapia concomitentă cu aspirină, AINS, anticoagulante, vârsta peste 65 ani, comorbidităţi importante	Regim igieno-dietetic şi tratament medical timp de 3 săptămâni (inclusiv faza de eradicare a ***H. pylori*** în caz de infecţie asociată).

Tratamentul endoscopic, chirurgical sau prin tehnici de radiologie intervenţională este destinat cazurilor de ulcer gastric sau duodenal complicat. Ulcerele hemoragice prezintă indicaţie de hemostază endoscopică (injectare de soluţii vasoactive, aplicare de clip hemostatic, sau tehnici de coagulare endoscopică), după resuscitarea volemică iniţială şi stabilizarea pacientului. Eşecul sau imposibilitatea curei endoscopice indică embolizarea arterială selectivă[19]. Chirurgia trebuie privită ca ultimă resursă terapeutică în cazul ulcerelor hemoragice.

În ceea ce priveşte ulcerele perforate sau penetrante, cura chirurgicală se impune drept opţiune cardinală. În funcţie de tipul şi amploarea complicaţiei, sau de experienţa echipei de chirurgi, pot fi practicate rezecţia gastrică (cu anastomoza gastroduodenală Billroth I sau anastomoza gastrojejunală Billroth II), antrectomia, sutura perforaţiei duodenale. Alte tehnici chirurgicale includ vagotomia şi piloroplastia în caz de ulcer duodenal complicat cu stenoză pilorică, sau vagotomia înalt selectivă ca metodă chirurgicală de suprimare a secreţiei acidopeptice.

Bibliografie

1. Sonnenberg A. Geographic and temporal variations in the occurence of peptic ulcer disease. ***Scand J Gastroenterol.*** 1985; Suppl 130: 11-24.
2. Olteanu D, Lupu D. Ulcerul peptic gastric şi duodenal. Complicaţiile ulcerului, in Voiosu MR, Olteanu D. Gastroenterologie. Manual terapeutic, volumul 1, Editura Universitară „Carol Davila", Bucureşti, 2013.
3. Gheorghe L, Gheorghe C. Vademecum în gastroenterologie. Editura Nemira, Bucureşti, 2002.



4. Cai S, García Rodriguez LA, Masso-Gonzâlez EL, Hernândez-Diaz S. Uncomplicated peptic ulcer in the UK: trends from 1997 to 2005. ***Aliment Pharmacol Ther.*** Nov 15 2009;30(10): 1039-48.
5. Wallace JL, Granger DN. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense. ***FASEB J.*** 1996; 10:731-740.
6. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and Gastric Mucosal Protection: Why Doesn't the Stomach Digest Itself?. ***Physion Rev.*** 2008;88:1547-1565.
7. Malfertheiner P, Chan FKL, McColl KEL. Peptic ulcer disease. ***Lancet.*** 2009; 374(9699): 1419-1461.
8. Alain BB, Wang YJ. Cushing's ulcer in traumatic brain injury. ***Clin J Traumatol.*** 2008;11:114-119
9. Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, Yung MY, Lau JY, Chiu PW. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. ***Am J Gastroenterol.*** Jan 2010; 105(l):84-9.
10. Walsh JH, Peterson WL. The treatment of Helicobacter pylori infection in the management of peptic ulcer disease. ***New Engl J Med.*** 1995;333:984-991.
11. Pietroiusti A, Luzzi I, Gomez MJ, Magrini A, Bergamaschi A, Forlini A, et al. Helicobacter pylori duodenal colonization is a strong risk factor for the development of duodenal ulcer. ***Aliment Pharmacol Ther.*** Apr 1 2005;21(7):909-15.
12. Wallace JL, Keenan CM, Granger DN. Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. ***Am J Physiol.*** 1990;259:G462-467.
13. Pospai D. Ulcerul Gastric şi Duodenal Necomplicat, în Grigorescu M. Tratat de Gastroenterologie, Volumul I. Editura Medicală Naţională, Bucureşti, 2001.
14. Suadicani P, Hein HO, Gyntelberg F. Genetic and life style determinants of peptic ulcer. A study of 3387 men aged 57 to 74 years: The Copenhagen Male Study. ***Scand J Gastroenterol*** 1999;34:12-17.
15. Lohr JM, Nelson JA, Oldstome MB. Is herpes simplex associated with peptic ulcer disease? ***J Virol*** 1990;64:2168-2170.
16. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. ***Am J Gastroenterol.*** Aug 2007;102(8):1808-25.
17. Maratka Z. Terminology, definition and diagnosis criteria in digestive endoscopy. Ed. Normen Verlag, 1990.
18. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. ***Am Fam Physician.*** Oct 1 2007;76(7):1005-12.
19. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. ***Clin Gastroenterol Hepatol.*** Oct 2010;8(10):830-7, 837.el-2.
20. McQuaid KR. Patologia Digestivă, în Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Diagnostic şi Tratament în Practica Medicală, Ediţie Internaţională, Editura Ştiinţelor Medicale, Bucureşti, 2001.
21. Ciociola AA, McStorley DJ, Turner K et al. Helicobacter pylori infection rate in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. ***American J of Gastroenterology*** 1999;94:1840-1843.
22. Travis AC, Wasan SK, Saltzman JR. Model to predict rebleeding following endoscopic therapy for non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage. ***J Gastroenterol Hepatol.*** 2008;23(10):1505-10.
23. Elmunzer BJ, Young SD, Inadomi JM, Schoenfeld P, Laine L. Systematic review of the predictors of recurrent hemorrhage after endoscopic hemostatic therapy for bleeding peptic ulcers. ***Am J Gastroenterol.*** 2008;103(10):2625-32.
24. Chiu PW, Ng EK, Cheung FK, Chan FK, Leung WK, Wu JC et al. Predicting mortality in patients with bleeding peptic ulcers after therapeutic endoscopy. ***Clin Gastroenterol Hepatol.*** 2009;7(3):311- 316.
25. Zullo A, Hassan C, Campo SM, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies. ***Drugs Aging.*** 2007;24(10):815-28.
26. Udd M, Miettinen P, Palmu A, Heikkinen M, Janatuinen E, Pasanen P et al. Analysis of the risk factors and their combinations in acute gastroduodenal ulcer bleeding: a case-control study. ***Scand J Gastroenterol.*** Dec 2007;42(12):1395-403.



27. Yuan Y, Padol IT, Hunt RH. Peptic ulcer disease today. ***Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.*** 2006;3(2): 80-89.
28. O'Connor A, Molina-Infante J, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2013. ***Helicobacter.*** 2013; 18 Suppl 1:58-65.
29. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Ridola L, Repici A, Bruzzese V et al. Modified sequential therapy regimens for Helicobacter pylori eradication: a systematic review. ***Dig Liver Dis.*** 2013;45(l):18-22.
30. Zullo A, Hassan C, Ridola L, De Francesco V, Vaira D. Standard triple and sequential therapies for Helicobacter pylori eradication: an update. ***Eur J Intern Med.*** 2013;24(l):16-9.
31. Zeitoun JD. Ulcerul gastric şi duodenal. Gastrita, în Karila L. Le Book des ECN, Ediţia în limba română, Editura Medicală Universitară Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca, 2011.



15. BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

Marcel Tanţău, Claudia Hagiu

Definiţie

Bolile inflamatorii cronice cuprind două entităţi: colita ulcerativă în care inflamaţia este localizată la nivelul mucoasei, afectează colonul şi rectul şi boala Crohn care se poate extinde la orice nivel al tubului digestiv şi în care procesul inflamator este transmural[1].

Există un procent de 10-15% dintre cazuri, care nu prezintă elemente definitorii clinice, endoscopice sau histologice pentru boala Crohn sau colita ulcerativă şi acest grup este etichetat ca având boală inflamatorie intestinală neclasificată[2].

Epidemiologie

Există o mare variabilitate geografică în distribuţia bolilor inflamatorii intestinale (BII), iar aceasta a suferit schimbări importante în ultima perioadă. în Europa domină colita ulcerativă cu o incidenţă anuală de 24,3/100.000 locuitori, iar în SUA domină boala Crohn cu incidenţă anuală de 20,2/100.000 locuitori[3].

În ceea ce priveşte prevalenţa colitei ulcerative şi boala Crohn, aceasta este mai înaltă în ţările europene: 505/100.000 locuitori, comparativ cu SUA: 322/100.000 locuitori[3].

În trecut, ţările în curs de dezvoltare şi cele asiatice aveau o incidenţă scăzută a BII, însă acest lucru s-a schimbat în ultimii ani, cel mai probabil datorită factorilor de mediu şi sociali[3, 5]. Migraţia populaţiei din zone cu risc scăzut în zone cu risc crescut pentru bolile inflamatorii intestinale, conduce la creşterea riscului de apariţie a acestor boli, corespunzător schimbării stilului de viaţă[6].

Bolile inflamatorii intestinale pot apărea la orice vârstă, însă se înregistrează o incidenţă bimodală, cu un vârf important între 15-40 de ani, şi al doilea vârf mai puţin exprimat, între 50-80 de ani[7].

Repartiţia pe sexe este aproximativ egală; există o uşoară predominanţă a sexului feminin în boala Crohn, explicată prin profilul hormonal şi o uşoară predominanţă a sexului masculin în colita ulcerativă[8, 9].

Etiologie

Factorii etiologici din bolile inflamatorii intestinale nu sunt pe deplin elucidaţi, dar studiile existente şi literatura de specialitate au identificat anumiţi factori de risc implicaţi în apariţia acestora[10]. Aceştia sunt reprezentaţi de:

1. factori genetici
   a) gene
   b) echilibrul oxidanţi-antioxidanţi
   c) autofagia
2. factori de mediu
   a) dieta



b) fumatul
c) factori infecţioşi

1. Factorii genetici au fost studiaţi atât pe modele animale cât şi umane, iar cercetările au demonstrat că pe de o parte există anumite gene specifice implicate în declanşarea inflamaţiei intestinale, iar pe de altă parte există sindroame genetice asociate cu bolile inflamatorii intestinale.

În bolile inflamatorii intestinale există o variabilitate poligenică care este răspunzătoare atât de susceptibilitatea la apariţia bolilor, cât şi de expresia fenotipică a acestora. Pe de altă parte modificările genetice singure nu pot declanşa procesul inflamator în absenţa expunerii la un factor de mediu[11].

Modificările genetice sunt diferite în boala Crohn şi colita ulcerativă şi au un rol determinant în extensia şi severitatea inflamaţiei, în tipul comportamental, mai ales în boala Crohn cât şi în răspunsul la tratamentul medicamentos sau chirurgical[11].

Implicarea factorilor genetici este dovedită de diferenţele etnice, de studiile pe gemeni, mai ales monozigoţi, de agregarea familială şi de asocierea cu alte sindroame genetice[10, 11].

Din punct de vedere etnic, riscul cel mai mare există la rasa albă, urmată de rasa neagră şi asiatici[12]. În ce priveşte populaţia evreilor, cei Ashkenazi au risc mai ridicat comparativ cu cei Sephardici sau cei din Asia[13].

Cercetările la gemenii monozigoţi, comparativ cu cei dizigoţi, au arătat o concordanţă de 37% respectiv 7% în boala Crohn, iar în colita ulcerativă există o concordanţă de 10% respectiv 3%[14, 15].

Bolile inflamatorii intestinale se asociază cu sindroame genetice precum sindroamele Turner sau Hermansky-Pudlak[16].

a) În ce priveşte genele implicate, până la ora actuală au fost identificate 7 locusuri în genomul pacienţilor cu boli inflamatorii intestinale, care pot prezenta mutaţii diferite ale anumitor gene. Cromozomii implicaţi sunt: 16q12, 12q13, 6p13, 14q11, 5q, 19p, 1p, iar genele afectate sunt cele care exprimă: CARD 15/NOD2; CARD 9; CSF 2 (factor de stimulare a coloniilor-izoforma-2); EGFR (receptorul factorului de creştere epidermal); HGF (factor de creştere a hepatocitelor); ICAM-1 (molecula de adeziune intercelulară-1); IL (interleukina) -3, -4, -5, -13; IRF-1 (factor de reglare interferon izo- forma-1); MMP (metaloproteaza matricei); NRAMP2 (proteina macrofagelor asociată cu rezistenţa naturală); TCR (receptorii celulelor T); TNF (factor de necroza tumorală)[17].

Cel mai bine studiată este mutaţia NOD2, care se asociază mai frecvent cu boala Crohn, cu localizarea ileală, cu debutul la vârstă tânără şi un comportament de tip stricturant. NOD2 este o proteină celulară care detectează peptide bacteriene, declanşează producţia de citochine proinflamatorii şi modificări inflamatorii prin răspunsul imun dobândit[18].

CARD9 este o proteină care are rolul de a integra semnalele de la receptorii imuni înnăscuţi, ce recunosc componente bacteriene, virale, fungice şi declanşează căile efectorii prin modularea răspunsului Thl7 şi citochinele IL-23 şi IL-1[19].

b) Echilibrul dintre oxidanţi (radicali liberi oxigen - ROS, specii reactive nitrogen - NO) şi antioxidanţi (glutation peroxidaza, glutation S transferaza) are rol important în menţinerea homeostaziei intestinale. Radicalii liberi de oxigen intervin în activitatea antimicrobiană, sinteza citochinelor inflamatorii şi semnalizarea intracelulară. Mutaţii ale NOD2, CARD9 afectează sinteza de ROS[19].



c) Autofagia are importanţă în homeostazia intracelulară prin degradarea şi reciclarea diverselor componente ale citosolului şi prin rezistenţa antimicrobiană intracelulară. Defecte ale NOD2, duc la afectarea autofagiei şi alterarea răspunsului imun înnăscut[19].

2. Factorii de mediu identificaţi până în prezent sunt: alimentari, infecţioşi, fumatul.

a) Dieta bogată în grăsimi, mai ales cele nesaturate, consumul scăzut de fibre vegetale, proteinele din lapte, dulciurile rafinate, pot favoriza apariţia bolii Crohn[20, 22].

În colita ulcerativă au rol hipersensibilitatea la proteinele din lapte şi aportul de grăsimi nesaturate[23, 24]. Aceşti factori acţionează cel mai probabil prin antigene neidentificate încă, cu rol de trigger care declanşează un răspuns imunologic.

b) Fumatul creşte riscul de apariţie al bolii Crohn, de aproximativ 2 ori comparativ cu nefumătorii, de asemenea se asociază cu o rată mai mare de recurenţă a bolii[25]. Nicotina şi produşii de degradare prin ardere pot contribui la declanşarea bolii prin vasoconstricţie, creşterea permeabilităţii intestinale sau declanşarea răspunsului imunologic mucosal[26, 27].

În colita ulcerativă fumatul are efect protectiv, iar renunţarea la fumat se poate însoţi de creşterea activităţii bolii sau recăderi[26, 28]. Pornind de la aceste considerente există studii care au analizat efectul plasturilor cu nicotină la pacienţii cu colită ulcerativă şi care au arătat un răspuns benefic asupra simptomatologiei[29, 30]. Factorii care par să fie implicaţi în acest rezultat sunt creşterea stratului de mucus şi reducerea fluxului sanguin de la nivelul colonului[31, 32].

c) Factorii infecţioşi care au fost identificaţi la pacienţii cu boli inflamatorii intestinale sunt numeroşi: *Mycobacterium paratuberculosis, E. coli invaziv, Clostridium difficile, Lysteria monocitogenes, Bacteroides vulgatus, Chlamydia, Pseudomonas maltophilia, Cytomegalovirus* etc[33].

Factorii genetici şi de mediu mai sus menţionaţi acţionează ca trigger şi declanşează răspunsul imun. Acest efect se realizează prin:

a. afectarea barierei intestinale
b. dezechilibrul microbiotei intestinale
c. migrarea şi aderarea leucocitelor
d. pierderea toleranţei imune şi răspuns imunologic.

Există mai multe ipoteze cu privire la modul de acţiune a acestor factori: a) fie este declanşat un răspuns imun adecvat dar ineficient, b) fie este amorsat un răspuns anormal şi susţinut la un antigen microbian nepatogen sau la un antigen alimentar, c) fie este provocat un răspuns autoimun datorită similitudinii antigenice între componente ale epiteliului şi ale unor factori luminali alimentari sau microbieni[10].

a) **Bariera intestinală** joacă un rol extrem de important în homeostazia intestinală. Ea este formată din stratul de mucus (celule Paneth, goblet) şi joncţiunea strânsă a celulelor epiteliale. Această barieră este în perfect echilibru cu răspunsul imun mucosal înnăscut (prin secreţia de citochine cu rol în recrutarea celulelor inflamatorii: PMN, limfocite) şi răspunsul imun dobândit (prin limfocitele B şi T)[18].

Celulele epiteliale au rol de prelucrare şi prezentare a antigenelor luminale către celulele imune ale mucoasei, cu declanşarea răspunsului imun înnăscut şi dobândit, controlul inflamaţiei şi menţinerea toleranţei imune prin celulele T reglatoare şi efectoare[34]. Distrugerea acestei bariere conduce la un dezechilibru între secreţia citochinelor proinflamatorii şi răspunsul imunologic[18, 17].



b) **Microbiota intestinală** are rol în dezvoltarea sistemului imun intestinal şi în asigurarea necesarului de nutrienţi şi energie. În intestinul uman există peste 1000 specii şi aproximativ 10^{14} bacterii gram negative şi pozitive[35].

Bariera intestinală, stratul de mucus, secreţia de IgA, activarea receptorilor “Toll like” (TLRs), “NOD like” (NLRs), oferă protecţie împotriva infecţiilor prin activarea celulelor T reglatoare[35]. Alături de acestea, în epiteliul intestinal există celule imune înnăscute (PMN, celule natural killer T, macrofage, celule dendritice) şi celule adaptative (limfocitele B şi T) care asigură toleranţa imună faţă de microbiomul intestinal sau specii patogene[18].

Disbioza, prin excesul de antigene bacteriene, creşte permeabilitatea intestinală, declanşează răspunsul imun patogenic, cu activarea şi diferenţierea limfocitelor Th şi Th17 şi apariţia inflamaţiei[35]. În bolile inflamatorii, infiltrarea laminei propria cu celule înnăscute şi adaptative este mult crescută, cu augmentarea secreţiei de citochine proinflamatorii (TNFα, INFγ, IL23), ca atare se pierde toleranţa imună[18].

a) **Aderarea, migrarea şi invazia leucocitelor la nivelul epiteliului intestinal** este dependentă de integritatea barierei intestinale, de vascularizaţia parietală, de moleculele de adeziune (selectine, integrine), de chemochine[18].

În bolile inflamatorii intestinale există o exacerbare a aderării, migrării şi invaziei leucocitare mediată de IL-8, TNFa, de factorul plachetar şi LT-B4[18]. Prostaglandinele sunt sintetizate de către celulele epiteliale intestinale sub acţiunea a două enzime COX1 şi COX2 induse de citochinele inflamatorii. În bolile inflamatorii intestinale aceste enzime sunt secretate în exces. Aceste fapte sunt în concordanţă cu efectul benefic al aminosalicilaţilor şi cel negativ al antiinflamatoarelor nonsteroidiene.

Consecinţele aderării şi migraţiei leucocitare sunt apariţia edemului, hiperemiei, creşterea permeabilităţii intestinale prin eliberarea de proteaze şi specii reactive de oxigen cu distracţia epiteliului intestinal[36].

b) **Răspunsul imunologic** diferă la cele două entităţi ale bolilor inflamatorii intestinale.

În boala Crohn există un răspuns de tip Th1 cu secreţia de citochine: IL-12, interferon gama şi TNFα, iar colita ulcerativă se asociază cu un răspuns de tip Th2, cu secreţia de IL-4,-5[37].

La ora actuală se acceptă că această ipoteză nu este atât de bine delimitată, dacă ţinem cont că există un procent semnificativ de cazuri cu boală Crohn care nu răspund la tratamentul cu agenţi anti TNFα, sau că există pacienţi cu colită ulcerativă la care se obţine remisiune după tratamentul cu agenţi anti TNFα care nu ar fi implicat în patogeneza acestei entităţi[17, 37]. Elementul trigger reprezentat de factori de mediu, antigene alimentare sau microbiene, este preluat şi prelucrat de macrofagele din epiteliu şi este prezentat limfocitelor T, împreună cu antigenele complexului major de histocompatibilitate HLA II.

Acestea secretă IL-2 care activează limfocitele T citotoxice şi determină activarea celulelor T CD4 (helper) şi limfocitelor B.

Activarea limfocitelor helper (CD4) este urmată de activarea a trei subseturi: Th1, Th2 şi Th17 prin intermediul IL-1, -2, INF gama şi TGF-β. Răspunsul de tip Th1 şi Th17 apare cu precădere în boala Crohn, iar cel de tip Th2 este asociat cu colita ulcerativă[37].



Reprezentarea schematică a răspunsului imunologic în boala Crohn şi colita ulcerativă este redat în figura 15.1.

Activarea subsetului Th1 exprimă IL-2, INFγ şi IgG2, iar stimularea Th17 exprimă IL-23R şi produce IL-17.

Activarea subsetului Th2 duce la secreţia citochinelor: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 şi IgGl.

Predispoziţie genetică + Flora intestinală
Factori de mediu: AINS, Infecţie acută, Fumat, Stres
Activarea sistemului imun
Boală Crohn
Colită ulcerativă
Răspuns Th1
APC
Th1
Il-12
IFN-γ
TNF-α
IL-1
IL-6
Macrofage
Răspuns Th2
APC
Th2
IL-3.4.10
IL-5
IL-4.13
Bazofile
Limfocite
Eozinofile
Influenţa mucoasei şi submucoasei
Abcese criptice
Inflamaţia şi bulversarea arhitecturii colonice
Ţesut granulomatos
Hipertrofia musculară a mucoasei
Diaree
Rectoragii
Recrutare leucocite selectine integrine
Inflamaţie transmurală
Fistule
Fisuri
Stricturi

Figura 15.1. Patogenia bolilor inflamatorii intestinale adaptată după AINS-antiinflamatoare nonsteroidiene, APC-celula prezentatoare antigen, Th-T helper, IFN-interferon, IL-interleuchina, TNFα-factor de necroză tumorală.

Consecinţele secreţiei în exces a citochinelor inflamatorii sunt reprezentate de: creşterea permeabilităţii intestinale, vasoconstricţie, hipersecreţie de mucus, eliberarea de factori chemotactici responsabili de recrutarea şi aderarea celulelor inflamatorii la peretele intestinal.

În bolile inflamatorii intestinale apare şi activarea limfocitelor B cu producere de imunoglobuline de tip IgM şi IgG[36, 37]. Expresia activării limfocitelor B este prezenţa anticorpilor anticolon, ASCA, pANCA[18].



Manifestări clinice

Bolile inflamatorii intestinale pot prezenta simptome asemănătoare, dar şi particularităţi, dependente de localizare, extensie, severitate şi forma evolutivă.

Colita ulcerativă se caracterizează printr-un proces inflamator continuu, distribuit uniform la nivelul mucoasei, care poate evolua progresiv de la nivelul rectului până la nivelul valvei ileocecale. În forma extensivă de boală (pancolita) pot fi prezente modificări inflamatorii şi la nivelul ileonului terminal, formă denumită ileită de reflux (backwash ileitis)[36, 39].

Debutul bolii este de obicei insidios, dar poate fi acut în formele severe, iar manifestările clinice caracteristice sunt reprezentate de[40]:

a) sindrom diareic însoţit de produse patologice (mucus, puroi)
b) rectoragii
c) tenesme rectale
d) dureri abdominale
e) simptome şi semne de afectare sistemică
f) simptome şi semne datorate complicaţiilor

a) Sindromul diareic este reprezentat de scaune numeroase, apoase, în cantitate mică acompaniate de senzaţia de defecaţie imperioasă. Numărul scaunelor variază în raport cu extensia şi severitatea bolii, iar în formele extinse sau severe, ele sunt prezente atât în cursul zilei, cât şi nocturn[40, 41]. În localizarea rectală poate fi prezentă constipaţia, însoţită de rectoragii şi eliminare de mucus[41].

b) Rectoragiile reprezintă un alt simptom important, pot însoţi scaunele sau pot apărea independent, iar culoarea sângelui poate sugera extensia procesului inflamator. Prezenţa sângelui roşu indică afectarea rectală, pe când sângele închis la culoare arată extensia în amonte[40, 41].

c) Tenesmele rectale se datorează procesului inflamator rectal cu declanşarea reflexului de defecaţie[40, 41].

d) Durerile abdominale sunt mai puţin frecvente comparativ cu boala Crohn, sunt localizate mai ales în fosa iliacă şi flancul stâng, apar în formele extinse sau severe de boală, sunt intense înaintea defecaţiei şi diminuează în intensitate după eliminarea scaunelor[41].

e) În formele severe sau extinse de boală, pacienţii pot prezenta manifestări sistemice: febră, transpiraţii, greţuri şi vărsături[36, 40].

f) Simptomele şi semnele datorate complicaţiilor vor fi discutate la secţiunea de complicaţii.

Corespunzător extensiei inflamaţiei, colita ulcerativă se clasifică în proctită ulcerativă, proctosigmoidită ulcerativă, colită stângă ulcerativă şi pancolită ulcerativă.

Proctită ulcerativă reprezintă aproximativ 25-30% din totalitatea cazurilor, se întinde pe o lungime de 15-20 cm la nivelul rectului, se caracterizează în general prin evoluţie uşoară, dominată de hematochezie, pacienţii pot acuza diaree sau constipaţie, iar manifestările sistemice sunt rare[36, 42]. În marea majoritate a cazurilor, inflamaţia rămâne cantonată la nivelul rectului, dar într-o treime de cazuri poate evolua ascendent[36, 43, 44].

Proctosigmoidită ulcerativă reprezintă afectarea rectului şi sigmei, se întâlneşte la 40-50% dintre cazuri şi se manifestă prin diaree, rectoragii, tenesme, eliminare de mucus, dureri abdominale în fosa iliacă stângă[36].



Colita stângă cuprinde aproximativ 40% din totalul cazurilor, simptomele sunt reprezentate de diaree, rectoragii, tenesme, dureri abdominale colicative în flancul şi fosa iliacă stângă, coardă colică la palpare, iar în formele severe sunt prezente semnele sistemice: paloare tegumentară, febră, greţuri, vărsături[36, 42, 43].

Pancolita este definită de extensia bolii dincolo de flexura stângă a colonului, reprezintă 10-15% dintre cazuri şi se caracterizează prin scaune diareice numeroase, inclusiv nocturne, rectoragii, eliminare de mucus şi puroi, dureri abdominale difuze, iar semnele sistemice sunt mai exprimate[42, 45].

Colita acută fulminantă este o formă rară de boală (1-2%), dar severă, caracterizată prin febră, frisoane, tahicardie, anemie severă care necesită administrarea de transfuzii, diaree cu peste 10 scaune/zi, rectoragii importante, distensie abdominală marcată[46].

Examenul obiectiv în colita ulcerativă de cele mai multe ori este sărac, dar în formele extinse sau severe, se observă paloarea tegumentară secundară anemiei, se poate palpa coarda colică stângă, iar pacienţii sunt febrili sau tahicardiei[40].

Severitatea clinică a colitei ulcerative se apreciază prin scorul Truelove şi Witts (tabelul 15.1) elaborat în 1955[47] şi modificat ulterior[36].

Tabelul 15.1. Scorul Truelove-Witts

Caracteristici	**Forma uşoară**	**Forma severă**	**Forma fulminantă**
Număr scaune/zi	<4	>6	>10
Rectoragii	Intermitent	Frecvent	Continuu
Temperatură	Normală	>37,5°C	>37,5°C
Puls	Normal	>90	>90
Ht	normal	<75%	Necesar transfuzii
VSH (mm/oră)	<30	>30	>30
Evoluţia	Activitatea zilnică se desfăşoară normal	Activitatea zilnică este sever influenţată, simptomele apar frecvent şi nocturn, iar semnele sistemice sunt prezente	Stare generală profund afectată, poate evolua spre megacolon toxic sau perforaţie

Ht = hematocrit, VSH = viteza de sedimentare a hematiilor

Sub aspect evolutiv, colita ulcerativă se împarte în:

1. Forma fulminantă 5-15% din cazuri, care evoluează cu un puseu sever de activitate, debut brutal cu stare generală afectată, febră, diaree cu scaune numeroase, rectoragii;
2. Forma cronic recurentă care este cea mai frecventă, aproximativ 60% din cazuri, evoluţie sub 6 luni, cu pusee uşoare/moderate repetate, separate de perioade de remisiune;
3. Forma cronic continuă care se caracterizează prin pusee uşoare cu durată de peste 6 luni.

Boala Crohn se poate localiza la orice nivel al tubului digestiv, se caracterizează prin inflamaţie transmurală la nivelul peretelui intestinal, dar care se distribuie neuniform şi lasă zone normale de mucoasă[41].



Din punct de vedere simptomatic, tabloul clinic poate fi polimorf, în funcţie de localizarea şi extensia la nivelul intestinului, cât şi de prezenţa manifestărilor extra- digestive.

Debutul bolii este cel mai frecvent insidios, prin apariţia sindromului diareic, dar poate fi şi acut prin complicaţii reprezentate de ocluzia intestinală sau mase abdominale însoţite de dureri abdominale şi febră[36].

Simptomele care se pot regăsi în boala Crohn sunt:

a) sindrom diareic ± steatoree
b) scădere din greutate
c) dureri abdominale
d) sindrom de malabsorbţie
e) simptome şi semne de afectare sistemică
f) simptome şi semne datorate complicaţiilor

a) Diareea este simptomul principal, scaunele sunt în cantitate mai mare şi pot avea aspect steatoreic în localizarea ileală[48].

b) Scăderea din greutate este mai semnificativă comparativ cu colita ulcerativă, mai ales în formele extinse la nivelul intestinului subţire[48].

c) Durerile abdominale pot fi difuze (cauzate de procesul inflamator) sau pot fi localizate (secundare unei stenoze ileale, unui abces abdominal, unei fistule digestive)[48].

d) Sindromul de malabsorbţie apare în localizarea ileală, în prezenţa fistulelor entero-enterale sau în cazul intestinului subţire contaminat[48].

e) În formele severe sau extinse sunt prezente greţuri, vărsături, febră şi alterarea stării generale[48].

f) Simptomatologia datorată complicaţiilor va fi discutată ulterior.

În funcţie de localizare, există mai multe tipuri de boală Crohn şi anume:

- Boala Crohn cu localizare pe tubul digestiv superior
- Boala Crohn ileală
- Boala Crohn ileo-colonică
- Boala Crohn colonică
- Boala Crohn perianală

Boala Crohn cu localizare la nivelul tubului digestiv superior se poate acompania de pirozis, dureri epigastrice, greţuri, vărsături, fistule duodenale sau icter obstructiv şi se asociază în marea majoritate a cazurilor cu extensie şi la nivelul intestinului subţire sau colonului[49, 50].

Localizarea la nivelul intestinului subţire evoluează cu diaree, dureri abdominale, malabsorbţie sau populare bacteriană, stenoze intestinale care pot conduce la obstrucţie[51, 52].

Boala Crohn ileală sau ileo-colonică se caracterizează prin diaree, scădere din greutate, febră, dureri abdominale colicative, datorate adesea maselor abdominale rezultate din aglutinarea anselor şi stenozarea acestora[36].

Localizarea colonică a bolii Crohn este dificil de diferenţiat de colita ulcerativă, deoarece evoluează cu simptome similare, diaree, rectoragii, tenesme, însă de obicei rectul este cruţat de procesul inflamator[53].

Forma perianală de boală Crohn se manifestă prin fistule şi abcese perianale, pacienţii acuză dureri la defecaţie, secreţii purulente sau sanguinolente[54].



Examenul obiectiv poate evidenţia ulceraţii aftoase la nivelul cavităţii bucale, tegumente palide, mase abdominale datorate stenozelor sau abceselor, fistule sau abcese perianale[36].

Aprecierea severităţii bolii Crohn se realizează conform scorului CDAI (Crohn disease activity index), redat în tabelul 15.2[5].

Tabelul 15.2. Scorul CDAI

Variabilă clinică/laborator	**Factor**
Numărul de scaune lichide/moi zilnic, timp de 7 zile	x 2
Dureri abdominale (scor de la 0-3) zilnic, timp de 7 zile	x 5
Starea generală zilnic, timp de 7 zile (0-bună, 4-proastă)	x 7
Prezenţa complicaţiilor: artralgii, artrite, uveite, eritem nodos, pioderma gangrenosum, fistule sau fisuri	x 20
Administrarea de opiacee sau antidiareice	x 30
Prezenţa maselor abdominale (0-fară, 5-definită)	x 10
Hematocrit sub 47% la bărbaţi şi 42% la femei	x 6
Procentul deviaţiei greutăţii corporale faţă de standard	x 1

Scorul CDAI variază între 0-600; un scor mai mic de 150 defineşte remisiunea, un scor între 150-400 defineşte boala activă, iar peste 450 forma severă[56].

Explorări paraclinice

Explorările paraclinice folosite în bolile inflamatorii intestinale sunt examinările biochimice, hemoleucograma, examenul scaunului, markerii serologici, endoscopia, capsula endoscopică, examinările radiologice, examenul histopatologic.

Analizele biochimice pun în evidenţă consecinţele bolilor inflamatorii asupra organismului. În hemoleucogramă se poate decela anemie de tip feripriv (pierderi sanguine, deficit de absorbţie al fierului) sau anemie de tip macrocitar prin deficit al vitaminei B12 (deficit de aport, malabsorbţia vitaminei B12), leucocitoză cu neutrofilie secundară complicaţiilor infecţioase sau tratamentului cortizonic, trombocitoză care poate conduce la tromboze sau embolie.

Markerii inflamatorii: VSH, proteina C reactivă, α1- α2 globulinele sunt reacţionate în puseele de activitate şi se corelează cu severitatea inflamaţiei[57, 58].

Hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnezemia, scăderea proteinelor şi albuminei, deficitul vitaminei B12 sau a vitaminelor liposolubile, sunt expresia malabsorbţiei, populării bacteriene sau pierderilor intestinale datorate inflamaţiei mucoasei[57].

Markerii fecali: calcoproteina fecală şi lactoferina se corelează cu severitatea şi activitatea bolilor inflamatorii intestinale[58].

Markerii serologici sunt reprezentaţi de anticorpii anticitoplasma perinucleară a neutrofilelor de tip IgG (pANCA), anticorpii anti-*Saccharomyces cerevisiae* de tip IgA şi IgG (ASCA), anticorpi anti antigene bacteriene *E. coli* de tip IgA (OMPc). Aceşti markeri serologici au rol în diferenţierea colitei ulcerative de boala Crohn, în cazurile în care manifestările clinice, aspectul endoscopic sau histopatologic nu este caracteristic. În colita ulcerativă sunt pozitivi îndeosebi pANCA, iar în serul pacienţilor cu boala Crohn se regăsesc cu precădere ASCA şi OMPc[59, 60].



Examinarea endoscopică este una dintre principalele metode imagistice de diagnostic în bolile inflamatorii intestinale. Informaţiile oferite de aceasta sunt[61]:

1. diagnostic pozitiv prin aspect macroscopic şi prelevare de biopsii;
2. aprecierea localizării şi extensiei inflamaţiei;
3. diagnostic diferenţial faţă de alte afecţiuni colonice;
4. supravegherea displaziei şi apariţia cancerului colorectal;
5. evaluarea stenozelor intestinale prin biopsiere şi tratamentul endoscopic al acestora;
6. aprecierea rezultatelor tratamentului medicamentos sau chirurgical.

În colita ulcerativă în puseu este suficientă pentru diagnostic rectoscopia sau rectosigmoidoscopia, iar colonoscopia totală se efectuează pentru aprecierea extensiei inflamaţiei după remisiunea simptomelor[61, 62].

În boala Crohn colonică şi ileocolonică este indicată colonoscopia totală cu ileoscopie terminală, iar în localizarea la nivelul tubului digestiv proximal este indicată esogastroduodenoscopia.

De reţinut este faptul că în colita ulcerativă rectul este întotdeauna afectat, iar inflamaţia este distribuită continuu şi circumferenţiar, progresiv de la rect spre valva ileocecală. În boala Crohn, rectul este cruţat, inflamaţia este segmentară şi neuniformă şi poate afecta orice segment al tubului digestiv[61, 62].

Leziunile mucoase evidenţiate la endoscoscopie sunt cuprinse în tabelul 15.3.

Tabelul 15.3. Modificările endoscopice de la nivelul mucoasei

Colita ulcerativă	**Boala Crohn**
eritem	eritem
edem cu ştergerea desenului vascular	ulceraţii aftoide
granularitate	ulcere serpiginoase
friabilitate, sângerare spontană la atingere	ulcere profunde
eroziuni	fisuri
ulceraţii pleomorfe	„piatră de pavaj”
pseudopolipi inflamatori	pseudopolipi inflamatori

Pentru supravegherea displaziei şi apariţiei cancerului colorectal se poate recurge la colonoscopia convenţională cu prelevare de biopsii. Având în vedere sensibilitatea crescută, se preferă la ora actuală tehnici noi endoscopice precum: cromoendoscopia, endoscopia în bandă îngustă sau endoscopia cu magnificaţie, care cresc semnificativ acurateţea metodei[63, 64].

De asemenea, examinarea endoscopică are un rol terapeutic important în stenozele intestinale prin efectuarea de dilatări sau montare de proteze[36].

În megacolonul toxic, obstrucţia intestinală, forma fulminantă a colitei ulcerative sau formele severe, colonoscopia este contraindicată.

Capsula endoscopică are o importanţă deosebită în evaluarea intestinului subţire în boala Crohn şi aduce informaţii referitoare la localizarea şi extensia inflamaţiei la acest nivel şi în evaluarea rezultatelor post chirurgicale[65]. Din punct de vedere semiologic, se evidenţiază aceleaşi modificări macroscopice descrise la examinarea endo-



scopică. Marele dezavantaj al acestei explorări este imposibilitatea de prelevare de biopsii. Capsula endoscopică nu poate fi utilizată în prezenţa stenozelor intestinale dat fiind riscul de impactare şi ocluzie intestinală[66].

Examinările radiologice folosite pentru diagnosticul bolilor inflamatorii intestinale sunt: radiografia abdominală simplă, enteroclisma, irigografia, computer tomografia, imagistica prin rezonanţă magnetică IRM, fistulografia.

Radiografia abdominală simplă se efectuează în situaţii de urgenţă, cum ar fi diagnosticul megacolonului toxic (creşterea diametrului colonului transvers peste 6 cm), ocluzia intestinală (nivele hidroaerice), perforaţia intestinală (pneumoperitoneu)[67].

Examinarea radiologică cu contrast a intestinului subţire include enteroclisma, enterografia computer tomografică, enterografia prin rezonanţă magnetică (entero IRM); acestea oferă informaţii cu privire la localizarea şi extensia bolii, distensibilitatea şi peristaltica intestinală, lungimea şi severitatea stenozelor, existenţa fistulelor, abceselor sau cancerului colonic.

Enteroclisma presupune intubaţia jejunală şi administrarea contrastului la acest nivel, cu posibilitatea de explorare a intestinului subţire în boala Croim. Modificările radiologice nu sunt patognomonice şi includ evidenţierea ulceraţiilor aftoide, ulcerelor, aspectului în "piatră de pavaj", fistulelor, abceselor, stenozelor[68].

Computer tomografia standard, enterografia computer tomografică (entero CT), IRM, entero IRM au indicaţie cu precădere în boala Crohn, atât pentru obiectivarea îngustării lumenului şi prezenţa de polipi sau ulceraţii, cât şi pentru aprecierea grosimii peretelui intestinal şi existenţa complicaţiilor de tipul stenozelor, fistulelor, abceselor abdominale sau perianale[69, 70].

Examinarea radiologică cu contrast a colonului include irigografia; aceasta este utilizată pentru aprecierea lungimii stenozelor care nu pot fi depăşite cu endoscopul sau atunci când nu se poate efectua colonoscopia. Se pot vizualiza: granularitatea mucoasei datorată edemului, ulceraţii, pseudopolipi, fistule şi abcese[71].

Fistulografia presupune introducerea unui cateter în orificiul fistulos extern şi injectarea unui agent de contrast. Examinarea are indicaţie în leziunile perianale din boala Crohn şi obiectivează traiectul şi complexitatea fistulelor şi abceselor[72].

Ecografia abdominală de înaltă rezoluţie este o metodă imagistică puţin costisitoare, repetitivă, fără efecte secundare, complementară endoscopiei şi care poate fi utilă în aprecierea extensiei inflamaţiei, a activităţii bolii şi în evaluarea răspunsului la tratament. Elementele ecografice sugestive sunt: îngroşarea peretelui intestinal, alterarea stratificaţiei parietale, adenopatii periintestinale cu caracter inflamator, gradul de vascularizaţie al segmentului intestinal afectat şi parametrii hemodinamici ai vaselor peretelui intestinal sau arterelor mezenterice[73, 75].

Ecografia cu agenţi de contrast: Sonovue este utilă în aprecierea vascularizaţiei intraparietale şi a ţesuturilor din jur şi are importanţă în evaluarea activităţii bolii şi mai ales a răspunsului la tratament[76].

Ecografia endocavitară sau ecoendoscopia au utilitate în explorarea regiunii perirectale cu posibilitatea identificării traiectelor fistuloase sau a abceselor de la acest nivel[77, 78].

Examenul histopatologic este extrem de important pentru diagnosticul pozitiv şi diferenţial. Modificările histopatologice sunt caracteristice, dar nu sunt patognomonice pentru bolile inflamatorii şi sunt redate în tabelele 15.4 şi 15.5.



Tabelul 15.4. Modificările macroscopice din BII (adaptat după[79])

Caracteristica	**Colita ulcerativă**	**Boala Crohn**
Localizare	Rect şi colon	Orice segment al tubului digestiv
Rect	Totdeauna afectat	Cruţat
Colon	Frecvent colonul stâng	Frecvent colonul drept
Ileon	Rar: ileită de reflux	Frecvent
Distribuţia	Continuă, circumferenţiară	Discontinuă, asimetrică
Straturi perete intestinal	Mucoasa	Toate
Ţesuturi periintestinale	Nu	Frecvent
Ulcere	Ulceraţii superficiale	Ulcere aftoide, ulcere profunde
Fisuri	Colita fulminantă	Da
Fistule	Colita fulminantă	Da
„Piatră pavaj"	Nu	Prezent
Polipi inflamatori	Da	Rar
Stricturi	Rar	Frecvent

Diagnosticul histologic de colită ulcerativă este stabilit pe baza afectării rectale şi colonice, eritemului, granularităţii mucoasei, a ulceraţiilor superficiale confluente, precum şi a modificărilor microscopice: ramificaţia şi dezorganizarea glandelor criptice, criptite şi abcese criptice, depleţia de mucus, infiltratul inflamator difuz cu plasmocite sau cu neutrofile în fazele acute[79].

Tabelul 15.5. Modificările microscopice din BII (adaptat după[79])

Caracteristica	**Colita ulcerativă**	**Boala Crohn**
Localizare	Mucoasa	Toate straturile
Glande criptice distorsionate, ramificate	Prezent	Rar
Infiltrat inflamator	Difuz	Focal
Inflamaţie acută	Difuz	Focal
Criptite, abcese criptice	Difuz	Rar
Depleţie de mucus	Frecvent	Rar
Agregate limfoide	Rar	Frecvent
Granuloame	Rar	Frecvent
Hipertrofie musculară	Rar	Frecvent
Hiperplazie neuronală	Rar	Frecvent
Metaplazia celulelor Paneth	Prezentă	Rar
Colagenizare	Nu	Frecvent

În boala Crohn inflamaţia se localizează la orice nivel al tractului digestiv, peretele este mult îngroşat, sunt prezente adenopatii inflamatorii, ulcere aftoide apoi profunde, fisuri, aspect "în piatră de pavaj", stricturi. Microscopic se regăsesc agregate limfoide, granuloame, fisuri, colagenizare, hiperplazie neuronală şi hipertrofie musculară[79].



Există un procent de 10-15% din cazuri în care examenul histologic nu poate face distincţia între colita ulcerativă şi boala Crohn, formă denumită colită nedeterminată sau boală inflamatorie neidentificată. În această situaţie de regăsesc atât depleţia celulelor caliciforme, celule inflamatorii distribuite difuz, cât şi fisuri, ulcere profunde şi afectare transmurală, iar granuloamele lipsesc[53].

Diagnostic

Diagnosticul colitei ulcerative se stabileşte în principal prin simptomatologie (diaree rectoragii), examinarea endoscopică (eritem, granularitate, ulceraţii superficiale, pseudopolipi), examenul histopatologic (criptite, abcese criptice, depleţie de mucus, infiltrat inflamator).

Atât manifestările clinice cât şi cele endoscopice sau histologice nu sunt patognomonice pentru colita ulcerativă, ele pot fi regăsite şi în alte boli colonice de care trebuie diferenţiate.

Cel mai important diagnostic diferenţial rămâne cu boala Crohn, mai ales în forma cu afectare colonică. În această diferenţiere se ţine cont de prezenţa modificărilor inflamatorii şi la alte segmente ale tubului digestiv (evaluate prin capsula endoscopică, esogastroduodenoscopia), de existenţa leziunilor perianale, de aspectul endoscopic, de rezultatul histopatologic şi de markerii serologici ANCA şi ASCA, elemente care coroborate ajută la diferenţierea celor două afecţiuni[80].

Diagnosticul diferenţial al colitei ulcerative se impune şi cu: a) colitele infecţioase determinate de bacterii *(E. Coli, Shigella, Salmonella, Clostridium difficile),* virusuri *(Cytomegalovirus),* paraziţi *(Entamoeba histolytica, Schistosoma, Trichinella spiralis),* prin coproculturi, examen coproparazitologic, biopsii; b) diverticulita colonică (endoscopie, computer tomografie); c) tratamentul cronic cu antiinflamatoare nonsteroidiene (diaree, rectoragii); d) ulcerul rectal solitar (endoscopie); e) colita ischemică (clinic, vârsta, endoscopia, biopsii); cancerul recto-colonic (endoscopia, biopsii)[80].

Diagnosticul de severitate al colitei ulcerative se stabileşte prin mai multe scoruri.

Unul dintre cele mai folosite în practică este scorul Truelove-Witts menţionat mai sus.

Scorul Mayo[81] include atât parametrii clinici cât şi endoscopici, exemplificaţi în tabelul 6. Un scor mai mic sau egal cu 2 semnifică inactivitate, în formele uşoare scorul este cuprins între 3-5, în formele medii între 6-10, iar în formele severe între 11-12 (tabelul 15.6).

Tabelul 15.6. Scorul Mayo

	0	1	2	3
Numărul de scaune peste normal	Normal	1-2	3-4	>5
Rectoragii	Urme de sânge	Fecale cu sânge <*1/2* timp	Amestec fecale cu sânge >*1/2* timp	Sânge pur
Aprecierea medicală a severităţii	Normal	Uşor	Moderat	Sever
Aspect endoscopic	Normal sau inactiv	Uşor: eritem, ştergerea desenului vascular	Moderat: eritem marcat, ştergerea desenului vascular, eroziuni, friabilitate	Sever: eritem marcat, ştergerea desenului vascular, ulceraţii, sângerare spontană



În endoscopie se foloseşte scorul UCEIS (ulcerative colitis endoscopic index severity), care include aprecierea modelului vascular, hemoragia, ulcerele şi friabilitatea[82].

În boala Crohn diagnosticul se stabileşte prin prezenţa sindromului diareic, însoţit sau nu de scădere din greutate, malabsorbţie, rectoragii, leziuni perianale. La endoscopie se evidenţiază ulceraţii aftoide, ulcere profunde, fisuri, "piatra de pavaj", iar examenul histopatologic arată infiltrate limfoide, granuloame, colagenizare şi hipertrofie musculară.

La fel ca şi în colita ulcerativă aceste modificări pot fi întâlnite şi în alte boli intestinale cum ar fi: intestinul iritabil (sindrom diareic, colonoscopia normală), intoleranţa la lactoză (sindrom diareic după ingestia de lapte, glicemia modificată, biopsii jejunale, teste respiratorii)[83], colitele infecţioase cu *E. coli, Yersinia, Shigella, Salmonella, Campylobacter* (diaree, febră, biopsii intestinale, coprocultură), tuberculoza intestinală (diaree, febră, malabsorbţie, colonoscopie, biopsii, culturi, PCR)[84], limfomul intestinal (diaree, anemie, colonoscopie, biopsii, imunofenotipare), apendicita (dureri în fosa iliacă dreaptă, apărare musculară, febră, computer tomografie).

Diagnosticul de severitate al bolii Crohn se stabileşte prin mai multe sisteme de scorificare, cele mai utilizate fiind scorul CDAI, Montreal (tabelul 15.7) şi CDEIS (tabelul 15.8).

Tabelul 15.7. Clasificarea Viena şi Montreal

		VIENA	**MONTREAL**
Vârstă diagnostic	AA1 AA2 AA3	 **<40** **>40**	**<16** **17-40** **>40**
Localizare	LL1 LL2 LL3 LL4	 ileală colonică ileocolonică tub digestiv superior	 ileală colonică ileocolonică tub digestiv superior (se poate adăuga la celelalte localizări)
Comportament	BB1 BB2 BB3 PP	 non stricturant, nonpenetrant stricturant penetrant	 non stricturant, nonpenetrant stricturant penetrant leziuni perianale (se poate adăuga la b1-3)

Necesitatea elaborării scorului Montreal rezultă din faptul că se identifică 3 grupe de vârstă (utile în boala Crohn la copii), localizarea superioară se poate asocia la alte localizări, iar leziunile perianale pot însoţi stricturile sau pot apărea independent de acestea.

Scorul CDEIS (Crohn disease endoscopic index of severity) este cel mai important scor endoscopic de evaluare a bolii Crohn. Din păcate este greoi, consumator de timp şi nu se corelează foarte bine cu activitatea bolii şi răspunsul la tratament.



Tabelul 15.8. Scorul CDEIS (adaptat după[85])

	Rect	Sigmă şi colon descendent	Colon transvers	Colon drept	Ileon	Total
Ulceraţii profunde (12 când sunt prezente)						Total 1
Ulcere superficiale (12 când sunt prezente)						Total 2
Suprafaţa afectată (cm)						Total 3
Suprafaţa afectată de ulceraţii (cm)						Total 4
Total 1+2+3+4 = Total A Numărul de segmente explorate total/parţial = n Total **A/n** = Total B Stenoze ulcerate se adaugă 3 = Total C Stenoze neulcerate se adaugă 3 = Total D Total B+C+D = CDEIS						

Tabelul 15.9. Complicaţiile intestinale şi extraintestinale ale bolilor inflamatorii intestinale

Complicaţii intestinale		**CU Frecvenţă**	**BC Frecvenţă**
	Megacolon toxic	++	+
	Perforaţie	++	++
	Stenoze	+	++
	Ocluzie	+	++
	HDI	++	+
	Displazie, CCR	++	+
	Fistule, abcese abdominale	Rar	++
	Leziuni perianale	Rar	
	Malabsorbţie	Rar	++
Manifestări extraintestinale	Cutanate: eritem nodos, pioderma gangrenosum	++	++
	Ocular: uveite, irite, episclerite	++	++
	Osoase şi articulare: osteoporoză, osteopenie, artrite, spondilită anchilopoietică	++	++
	Pulmonare: bronşiectazie, bronşită cronică, sarcoidoză	++	++
	Hepatobiliare: steatoză, hepatită cronică, hepatită autoimună, colangită sclerozantă primitivă, litiază biliară	++	+
	Renale: litiază renală	+	++
	Hematologice: tromboembolism pulmonar, anemie megaloblastică	++	++

Complicaţii

Bolile inflamatorii intestinale se pot complica cu manifestări intestinale sau extra-intestinale, cuprinse în tabelul 15.9.



Complicaţiile intestinale

Megacolonul toxic apare cu precădere în colita ulcerativă, în procent de 1-5% din cazuri, frecvent este declanşat de severitatea bolii, hipopotasemie sau de o colonoscopie intempestivă.

Se manifestă clinic, prin alterarea stării generale, reducerea zgomotelor intestinale, abdomen destins, rectoragii importante, hipotensiune, tahicardie. Diagnosticul se stabileşte prin computer tomografie sau radiografie abdominală pe gol care arată creşterea diametrului colonului peste 6 cm. În absenţa răspunsului la tratament, riscul major este perforaţia colonică[86].

Perforaţia intestinală se manifestă prin sindromul de iritaţie peritoneală. Ea apare ca o complicaţie a bolii Crohn, secundară unei stenoze sau obstrucţii intestinale, sau ca o complicaţie a colitei ulcerative prin evoluţia megacolonului toxic sau secundar colonoscopiei în formele severe[86, 87].

Stenozele apar la o treime dintre pacienţii cu boală Crohn şi sunt secundare inflamaţiei sau fibrozei[88]. Clinic sunt prezente dureri abdominale localizate, borborisme intestinale sau chiar sindrom König. Stenozele care apar în colita ulcerativă sunt de natura inflamatorie şi de obicei sunt scurte şi largi, sau pot fi de natură malignă prin apariţia cancerului colonic.

Diagnosticul stenozelor se stabileşte prin endoscopie, enteroscopie cu dublu balon sau spirală, prin enteroclismă, computer tomografie, rezonanţă magnetică nucleară, iar tratamentul este fie endoscopic prin dilatări cu balonaş sau stentare, fie chirurgical.

Ocluzia intestinală apare cu precădere în boala Crohn, secundar stenozelor şi reprezintă o urgenţă chirurgicală.

Displazia din bolile inflamatorii intestinale este în relaţie cu procesul inflamator de durată şi cu pierderea heterozigotismului pentru gena p53 şi activarea genei src[89].

Displazia se observă fie ca o modificare de culoare a mucoasei, fie asociată cu existenţa de leziuni sau mase polipoide (DALM). Recunoaşterea zonelor displazice este dificil de identificat la colonoscopie, date fiind modificările inflamatorii din jur.

La examenul histopatologic, modificările displazice constau în creşterea mitozelor, modificarea mărimii şi formei nucleilor, stratificarea acestora.

Displazia certă are indicaţie de colectomie totală datorită riscului crescut de apariţie a cancerului colonie[90, 91].

Cancerul colonie care apare în bolile inflamatorii intestinale are aspect polipoid, ulcerat sau infiltrativ, poate fi sincron, se localizează în rect şi sigmă în colita ulcerativă şi oriunde la nivelul colonului în boala Crohn. Din punct de vedere histologic, cel mai frecvent este adenocarcinom, dar se întâlnesc şi forme mucinoase sau slab diferenţiate[92].

La ora actuală nu există un consens în ceea ce priveşte intervalul de timp şi modul exact de supraveghere a displaziei, tehnicile imagistice folosite fiind colonoscopia cu prelevare de biopsii multiple, cromoendoscopia, endoscopia în bandă îngustă sau detecţia mutaţilor genice[64, 93-95].

Recomandările sunt de efectuare a colonoscopiei anual sau la doi ani, cu prelevare de biopsii mucoase multiple şi realizarea colectomiei dacă se surprinde displazie definită de orice grad[96, 97].

Fistulele abdominale complică boala Crohn în 30-50% din cazuri şi apar secundar fisurilor care străbat peretele intestinal datorită inflamaţiei transmurale. Ele pot fi



entero-cutanate (exteriorizarea conţinutului intestinal la nivel tegumentar), entero-vezicale (infecţii urinare, pneumaturie), entero-enterale (mase abdominale palpabile), entero-vaginale (eliminare de materii fecale prin vagin)[98]. Diagnosticul fistulelor se stabileşte prin entero CT sau entero IRM.

Fisurile penetrante pot conduce la abcese localizate sau la distanţă, care clinic se manifestă cu dureri localizate, febră, semne de iritaţie peritoneală şi probe inflamatorii reacţionate[36]. Pentru diagnostic se utilizează ecografia abdominală, ecografia cu substanţă de contrast, computer tomografia sau IRM.

Leziunile perianale care pot fi prezente în boala Crohn sunt reprezentate de fisuri, fistule, abcese, stenoze. Acestea apar la o treime dintre pacienţi şi sunt asociate mai ales cu localizarea colonică. Clinic se manifestă prin dureri perianale, eliminare de secreţii purulente, rectoragii, incontinenţă anală. Existenţa leziunilor perianale se certifică prin examen obiectiv, ecografie perineală, fistulografie. Stenozele, fistulele sau abcesele perianale cu evoluţie îndelungată au risc de apariţie a carcinomului scuamos sau a adenocarcinomului anal[99].

Sindromul de malabsorbţie apare cu predilecţie în boala Crohn cu localizare pe intestinul subţire şi este secundar malabsorbţiei sărurilor biliare, contaminării intestinului datorită stazei din stenozele intestinale şi fistulelor entero-enterale. Se manifestă clinic prin malnutriţie, tetanie, diaree apoasă sau steatoree[100].

Manifestările extraintestinale

Cele mai frecvente manifestări cutanate sunt eritemul nodos şi pioderma gangrenosum.

Eritemul nodos apare clinic sub forma unor noduli roşietici, dispuşi mai ales la nivelul membrelor inferioare, cu dimensiuni de câţiva centimetri, iar evoluţia lor este în relaţie cu activitatea colitei ulcerative sau a bolii Crohn[101].

Pioderma gangrenosum apare cu precădere în colita ulcerativă şi constă din papule roşietice care se ulcerează prin necroza ţesuturilor subiacente, iar leziunile sunt localizate mai ales la nivelul membrelor inferioare. Evoluţia este favorabilă sub tratamentul administrat în bolile inflamatorii[101].

Complicaţiile oculare cele mai întâlnite sunt episclerita şi uveita, iar clinic se manifestă prin senzaţie de corp străin, fotofobie, hipersecreţie lacrimală. Evoluţia lor este independentă de a bolilor inflamatorii şi necesită frecvent terapie cortizonică locală sau sistemică[102].

Osteoporoza, osteomalacia şi osteopenia sunt secundare malabsorbţiei vitaminei D şi Ca şi apar cu predilecţie în boala Crohn în care există afectarea intestinului subţire, în stenozele intestinale cu populare bacteriană sau secundar rezecţiilor intestinale.

Artritele din bolile inflamatorii afectează articulaţiile periferice, sacroiliace, coloana vertebrală şi se asociază cu alte manifestări extraintestinale de genul serozitelor, uveitei, eritemului nodos şi piodermei gangrenosum. Ele pot fi acute şi remit sub tratament sau pot avea o evoluţie cronică[103, 104].

Spondilita şi sacroiliita apar la 1-26% dintre pacienţi, se manifestă prin redoare matinală sau după odihnă prelungită, se asociază cu HLA B27 sau polimorfismul genei CARD15 (sacroileita). Diagnosticul se stabileşte prin radiografii ale coloanei vertebrale şi articulaţiilor care arată prezenţa edemului, osteoporoză juxtaarticulară, periostită uşoară şi colecţii intraarticulare; nu sunt prezente eroziunile sau osteoliza[105, 106].



Manifestările pulmonare reprezintă consecinţa afectării de tip inflamator a căilor aeriene mici şi mari, a parenchimului, seroaselor şi sunt mai frecvente în boala Crohn. Ele pot fi de asemenea secundare tratamentului cu salazopirină sau imunosupresoare. Pacienţii pot acuza dispnee, dureri toracice, tuse. Diagnosticul se stabileşte prin teste respiratorii funcţionale, toracocenteză (serozite), computer tomografie sau tomografie de înaltă rezoluţie, pentru leziunile parenchimului pulmonar[107].

Complicaţiile hepatobiliare care pot apărea în evoluţia bolilor inflamatorii, sunt: colangita sclerozantă primitivă, pericolangita, steatoza hepatică, hepatita autoimună etc.

Colangita sclerozantă primitivă (CSP) constă în inflamaţia, fibroza şi stricturi etajate la nivelul căilor biliare mari şi medii şi se asociază până la 60-80% cu bolile inflamatorii intestinale[108].

Din punct de vedere clinic pacienţii sunt asimptomatici sau acuză prurit şi astenie.

Ulterior poate apărea icterul sau manifestări de colangită, cu febră, frisoane, dureri în hipocondrul drept. La examenul obiectiv sunt prezente leziuni de grataj, icter, hepatomegalie.

Probele de laborator evidenţiază sindrom de colestază, hiperbilirubinemie conjugată, uşoară creştere a transaminazelor hepatice, hipergamaglobulinemie, IgG crescut, pANCA pozitivi şi leucocitoză în episoadele de angiocolită[109]. Confirmarea diagnosticului se face prin colangiografie endoscopică retrogradă, colangiografie percutană sau prin colangiografie IRM, la care se observă stricturi şi dilatări ale căilor biliare[109]. Cel mai frecvent sunt afectate căile biliare intra- şi extrahepatice (87%), urmate de căile biliare intrahepatice (11%) şi cele extrahepatice (2%)[110]. Biopsia hepatică se foloseşte arareori, deoarece modificările nu sunt distribuite uniform în parenchimul hepatic. Examenul histopatologic este diferit în cele 4 stadii ale bolii după cum urmează[111]:

- Stadiul 1 - infiltrat inflamator plasmocitar în spaţiile porte, necroză hepatocitară, proliferarea ductelor biliare;
- Stadiul 2 - se adaugă fibroză în spaţiile porte şi în parenchimul hepatic adiacent;
- Stadiul 3 - fibroză în punţi;
- Stadiul 4 - ciroză.

În evoluţie, CSP se poate complica cu malabsorbţia vitaminelor liposolubile ADEK angiocolite, litiază coledociană, colangiocarcinom, ciroză biliară secundară, anomalii metabolice osoase.

Alte complicaţii hepatobiliare ce pot apărea în bolile inflamatorii sunt steatoza hepatică, pericolangita, hepatita cronică, litiaza biliară.

Litiaza biliară este secundară malabsorbţiei sărurilor biliare, care apare prin afectarea intestinului subţire sau ca urmare a rezecţiilor ileale.

Pericolangita are o prevalenţa de 50-80%, se manifestă prin sindrom de colestază, iar diagnosticul se stabileşte prin biopsie hepatică şi excluderea imagistică a CSP[112, 113].

Litiaza renală de tip oxalic, apare ca urmare a diareei şi steatoreei, iar cea de tip uratic apare prin acidoză metabolică şi deshidratare.

Trombozele, tromboembolismul pot complica evoluţia bolilor inflamatorii atunci când există o stare de hipercoagulabilitate şi trombocitoză[114].



Tratamentul

Tratamentul bolilor inflamatorii se efectuează prin tatonare, urmând recomandări bazate pe studii şi nu este întotdeauna încununat de succes, deoarece nu se cunosc în totalitate factorii etiologici şi mecanismele patogenetice implicate.

În bolile inflamatorii intestinale, principalele obiective ale tratamentului sunt:

- tratamentul puseelor active;
- inducerea remisiunii clinice, endoscopice, histologice;
- menţinerea remisiunii şi prevenirea recăderilor;
- prevenirea şi tratamentul complicaţiilor.

Eficacitatea tratamentului este indicată de remisiunea clinică, mucosală şi histologică.

Remisiunea clinică se apreciază prin scorurile de activitate (Truelove-Witts şi CDAI), vindecarea mucosală se evaluează prin dispariţia ulceraţiilor la examinarea endoscopică, iar remisiunea histologică se stabileşte prin absenţa neutrofilelor, reducerea plasmocitelor şi a eozinofilelor în lamina propria[116].

Pentru a realiza aceste obiective se recurge la urmarea unui regim de viaţă şi alimentar, la tratament medicamentos, endoscopic sau chirurgical.

Dieta

Trebuie să respecte principiile de cruţare termică, chimică şi mecanică.

În puseele de activitate, pentru menajarea intestinului, se va recomanda excluderea laptelui şi a lactatelor fermentate, a grăsimilor, fructelor şi legumelor crude. Dacă există intoleranţă la alimentaţia orală, aceasta va fi realizată pe cale nazo-gastrică, iar în formele severe se recurge la nutriţia parenterală. Se asigură necesarul de proteine mai ales la pacienţii cu hipoproteinemie, hipoalbuminemie, se corectează dezechilibrele hidroelectrolitice, se suplimentează aportul de vitamine[115, 117].

Tratamentul medicamentos

Include folosirea mai multor clase de medicamente:

1. aminosalicilaţi;
2. corticosteroizi;
3. imunosupresoare;
4. agenţi biologici;
5. antibiotice.

Aminosaliciiaţii cuprind mai multe preparate: salazopirina, mesalazina, olsalazina, balsalazina etc.

Au efect antiinflamator prin modularea producţiei de citochine inflamatorii, inhibă sinteza prostaglandinelor şi leucotrienelor şi inhibă metabolismul acidului arahidonic[115].

Administrarea lor se indică în tratamentul formelor uşoare şi moderate ale bolilor inflamatorii intestinale şi pentru menţinerea remisiunii.

Salazopirina a fost primul preparat folosit, acţionează la nivelul colonului, dar are efecte secundare datorate sulfapiridinei, care apar îndeosebi la acetilatorii lenţi. Ele constau în greţuri, vărsături, cefalee, reacţii alergice, pneumonii, pancreatită[115].

Mesalazina are mult mai puţine reacţii adverse şi este disponibilă sub mai multe forme de prezentare: tablete, microclisme, supozitoare[115].

De remarcat este faptul că aminosalicilaţii au eliberare diferită de-a lungul intestinului dependentă de pH, fapt care trebuie luat în considerare atunci când se alege un preparat.



Corticosteroizii au efect antiinflamator, inhibă recrutarea şi proliferarea celulelor inflamatorii, inhibă metabolismul acidului arahidonic, stimulează apoptoza limfocitelor din peretele colonie[118].

Sunt indicaţi doar în puseele de activitate, cu precădere în formele moderate sau severe ale bolilor inflamatorii, în colita fulminantă şi în megacolonul toxic[115].

Ei se pot administra sub formă topică (supozitoare, microclisme), orală, intravenoasă, iar alegerea depinde de severitatea şi extensia inflamaţiei[118].

Efectele secundare sunt bine cunoscute, cele mai frecvente sunt reacţia cushin- goidă, hipertensiunea arterială, retenţia hidrosalină, osteoporoza, hiperglicemia, obezitatea, insomnia.

Pentru a reduce aceste efecte secundare se recomandă ca utilizarea lor să fie limitată la perioade scurte de timp. Renunţarea la cortizon se realizează treptat prin reducerea progresivă a dozelor. Pe parcursul tratamentului se recomandă un regim alimentar hiposodat şi suplimentarea cu calciu şi vitamina D[118].

Există forme de cortizon fără efecte sistemice, cum este Budesonidul, dar acţiunea acestuia este limitată la nivelul ileonului şi colonului drept[115].

Imunosupresoarele inhibă sinteza ribonucleotidelor, induc apoptoza limfocitelor şi au efect imunomodulator[115].

Indicaţiile de administrare sunt: eliminarea cortizonului din tratament, reducerea necesarului de cortizon, formele corticorezistente sau corticodependente, menţinerea remisiunii[118].

Azatioprina se administrează în doză de 2-2,5 mg/kg/zi, 6 mercaptopurina 6 MP în doză de 1-1,5 mg/kg/zi; eficienţa apare după 3-6 luni, iar durata tratamentului este de câţiva ani[118].

Reacţiile secundare care pot apărea sunt supresie medulară, hepatotoxicitate, alergii, diaree, motiv pentru care administrarea acestora necesită monitorizare.

Metotrexatul are efect antiinflamator şi se foloseşte în boala Crohn, la pacienţii care nu tolerează sau au contraindicaţii pentru administrarea azatioprinei sau 6 MP[118].

Ciclosporina se administrează în formele refractare de colită ulcerativă sau în colita fulminantă ca terapie de salvare.

Antibioticele au rol în reducerea florei bacteriene, a diseminării bacteriene şi în tratarea microabceselor. Ele se indică atunci când există complicaţii infecţioase, în colita fulminantă şi în megacolonul toxic. Cele mai folosite antibiotice sunt ciprofloxacina (1 g/zi), metronidazolul 10-20 mg/kg, rifaximina şi claritromicina[119].

Agenţii biologici utilizaţi în bolile inflamatorii intestinale sunt: infliximabul (Ac monoclonal hibrizi IgG 1), adalimumabul (Ac monoclonal uman recombinat IgG 1). Ei acţionează prin inhibiţia TNFα, un factor important în patogeneza acestei boli.

Indicaţiile de administrare pentru infliximab sunt[41, 120]:

1. Formele moderate sau severe de boală Crohn fără răspuns la tratamentul convenţional;
2. Formele de boală Crohn corticodependente sau corticorefractare la tratamentul cortizonic;
3. Formele fistulizante de boală Crohn;
4. Formele moderate sau severe de colită ulcerativă fără răspuns la tratamentul convenţional.



Agenţii biologici se folosesc atât în puseele acute, cât şi în menţinerea remisiunii.

Tratamentul de inducţie cu Infliximab se face cu 3 doze în săptămânile 0, 2 şi 6, iar tratamentul de menţinere necesită o administrare la 8 săptămâni interval. Dozele folosite sunt de 5-10 mg/kg/administrare.

Tratamentul cu agenţi anti TNF poate avea reacţii adverse: alergii, şoc anafilactic, infecţii, reactivarea tuberculozei, insuficienţă cardiacă.

Din aceste considerente, anterior administrării lor, pacienţii efectuează un bilanţ clinic şi paraclinic care prevede excluderea tuberculozei sau a altor infecţii.

Adalimumabul este indicat în boala Crohn şi colita ulcerativă care nu prezintă răspuns la Infliximab. Se administrează subcutan 160 mg săptămâna 0, 80 mg săptămâna 2 şi 40 mg la 2 săptămâni pentru tratamentul de menţinere.

Eficacitatea tratamentul biologic, se urmăreşte prin tabloul clinic, scorurile de activitate, remisiunea endoscopică şi histologică.

Tratamentul bolilor inflamatorii diferă în funcţie de localizarea, severitatea bolii.

Colita ulcerativă în puseu[118, 121, 122]

În rectita şi rectosigmoidita ulcerativă forma uşoară şi moderată se preferă administrarea topică a derivaţilor de 5 ASA, sub formă de supozitoare sau microclisme, cu efecte bune asupra inducerii remisiunii clinice şi asupra îmbunătățirii aspectului endoscopic şi histopatologic. Supozitoarele acţionează la nivel rectal şi se administrează în doză de 2 g/zi, iar microclismele acţionează la nivel rectosigmoidian, iar doza necesară este de 4 g/zi. În caz de intoleranţă sau lipsa răspunsului la tratament în decurs de 4-6 săptămâni, se vor adăuga la tratament 5 ASA pe cale orală în doză de 1,5-4 g/zi.

Intoleranţa la preparatele de 5 ASA impune folosirea corticosteroizilor pe durată limitată, calea de administrare fiind cea topică sub formă de supozitoare sau microclisme.

În colita stângă şi pancolită, formele uşoare şi moderate, se administrează 5 ASA pe cale orală, la care se asociază 5 ASA sau corticosteroizi pe cale topică. Dacă se constată lipsa de răspuns, se adaugă cortizonul pe cale orală, fie budesonid 9 mg/zi, fie prednison 40 mg/zi.

Formele severe de colită ulcerativă necesită introducerea de la început a corticosteroizilor.

Iniţial aceştia se administrează oral, dar în lipsa unui răspuns adecvat se trece la administrarea intravenoasă: metilprednisolon 60 mg/zi sau hidrocotizon 300 mg/zi.

Menţinerea efectelor favorabile ale corticosteroizilor se realizează prin reducerea progresivă a dozelor într-un interval de aproximativ 8-12 săptămâni după stabilizarea pacientului.

Formele fără răspuns terapeutic la 3-7 zile de cortizon injectabil se consideră refractare şi impun introducerea ciclosporinei sau infliximabului.

În complicaţiile infecţioase, în megacolonul toxic, în colita acută fulminantă, se administrează antibiotice injectabil (chinolone, cefalosporine). De asemenea, este obligatoriu să se renunţe la opioide, antidiareice.

Colita ulcerativă în remisiune

Pentru menţinerea remisiunii se continuă tratamentul cu 5 ASA pe cale topică în formele distale de colită, sau pe cale orală în formele extinse (colită stângă, pancolită).



Doza necesară este >2 g/zi. În situaţia în care remisiunea nu poate fi menţinută cu 5 ASA sau există mai mult de 2 pusee pe an, se recomandă introducerea azatioprinei sau mercaptopurinei.

Boala Crohn[118, 122, 123]

Conform scorului CD AI, se consideră remisiune un scor sub 150 şi formă activă un scor peste această valoare. Între 150-220 puseul este uşor, între 220-450 puseul este moderat, iar peste 450 puseul este sever[124].

Boala Crohn în puseu

Puseul activ se tratează în directă relaţie cu localizarea şi extensia bolii.

Leziunile cavităţii bucale răspund de obicei la tratamentul bolii intestinale.

Afectarea gastroduodenală impune administrarea inhibitorilor de pompă de protoni sau antagonişti de receptori H2, iar în cazul lipsei de răspuns se trece la administrarea corticosteroizilor sau chiar a imunosupresoarelor de genul azatioprină[123].

Ileita şi colita moderată se tratează iniţial cu 5 ASA 2,4-4,8 g/zi pentru o perioadă de o lună, iar dacă există lipsă de răspuns se asociază un antibiotic.

Absenţa răspunsului la aceste măsuri impune introducerea cortizonului 40-60 mg/zi pentru 4 săptămâni, sau chiar administrarea imunosupresoarelor[123]. În localizarea ileală sau colonică dreaptă a bolii Crohn se poate folosi budesonidul în doză de 9 mg/zi deoarece are efecte secundare sistemice reduse.

Formele severe sau refractare de boală Crohn necesită spitalizare şi introducerea de la bun început a corticosteroizilor sub formă injectabilă. Lipsa de răspuns la cortizon obligă la introducerea imunosupresoarelor, Azatioprină sau 6 mercaptopurină. Metotrexatul se administrează atunci când acestea nu sunt tolerate. Eficienţa imunosupresoarelor apare după 3-6 luni de tratament, iar durata terapiei este prelungită.

Agenţii biologici se introduc în formele moderate sau severe care nu au răspuns la terapia convenţională, dozele administrate fiind similare cu cele din colita ulcerativă[123].

Tratamentul fistulelor necesită administrarea antibioticelor, a imunosupresoarelor, a agenţilor biologici sau tratamentul chirurgical, în funcţie de complexitatea acestora[123].

Boala Crohn în remisiune[118, 122, 123]

Menţinerea remisiunii se face cu 5 ASA 3-3,6 g/zi, sau cu imunosupresoare, respectiv agenţi biologici.

Tratamentul chirurgical

Reprezintă adeseori ultima modalitate de tratare sau salvare a acestor pacienţi.

În funcţie de situaţia existentă, indicaţiile chirurgicale sunt de urgenţă sau elective şi sunt redate în tabelul 15.IO[125"127].

În colita ulcerativă procedurile chirurgicale alese diferă în funcţie de forma de prezentare; astfel se poate opta pentru proctocolectomie totală cu ileostomă, proctocolectomie totală cu anastomoză ileoanală sau colectomie cu anastomoză ileo-rectală[123].

În boala Crohn la care există un risc mare de recurenţă a bolii post chirurgical, se optează pentru rezecţii intestinale limitate.

Tratamentul endoscopic

În boala Crohn stricturile tubului digestiv superior, cele ileocolonice sau cele postchirurgicale, cu o lungime până la 4 cm, se pot trata iniţial endoscopic, fie prin dilatări cu balonaş, fie prin stentare[123].



Tabelul 15.10. Indicaţiile tratamentului chirurgical în bolile inflamatorii intestinale

	Indicaţii de urgenţă	**Indicaţii elective**
Colita ulcerativă	1. Colita acută fulminantă 2. Megacolonul toxic 3. Perforaţia 3. Perforaţia 4. Hemoragia digestivă inferioară	1. Formele refractare la tratament 2. Displazia 3. Polipi adenomatoşi 4. Cancer colo-rectal 5. Manifestări extraintestinale: anemia hemolitică, artrite, tromboembolism, eritem nodos, fără răspuns la tratament
Boala Crohn	1. Perforaţie intestinală 2. Abcese abdominale 3. Hemoragie digestivă 4. Ocluzie intestinală	1. Stricturi fibrotice 2. Fistule intratabile 3. Cancer colonie 4. Lipsa de răspuns la tratament

Înainte de tratamentul endoscopic se impune excluderea naturii neoplazice a stricturilor.

Dilatările cu balonaş sunt posibile în aproximativ 90% dintre cazuri, au o rată de succes de 50-85%[128] şi reprezintă metoda endoscopică de elecţie în tratamentul stricturilor.

Ulterior dilatărilor cu balonaş se poate reduce riscul de restenoză, prin administrarea intralezională a corticosteroizilor[129].

Pentru tratamentul stricturilor se pot folosi cu aceeaşi eficacitate, stenturile metalice extractibile, la care există însă riscul de migrare sau stenturile biodegradabile care nu necesită scoaterea acestora[130].

În colita ulcerativă tratamentul endoscopic al stenozelor are indicaţie doar după excluderea certă a malignităţii acestora. Se pot folosi stenturi acoperite, cu rezultate bune, dar cu risc mare de migrare a acestora[131].

Bibliografie

1. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2011; 106 Suppl 1:S2-25; quiz S6.
2. Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, Jewell DP et al. Indeterminate colitis: a review of the concept—what's in a name? Inflamm Bowel Dis. 2008;14(6):850-7.
3. Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. Clin Epidemiol. 2013;5:237-47.
4. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. Gut. 2008;57(9): 1185-91.
5. Prideaux L, Kamm MA, De Cruz PP, Chan FK, Ng SC. Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(8):1266-80.
6. Li X, Sundquist J, Hemminki K, Sundquist K. Risk of inflammatory bowel disease in first- and second-generation immigrants in Sweden: a nationwide follow-up study. Inflamm Bowel Dis. 2011; 17(8): 1784-91.
7. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. Gastroenterology. 1991;100(2):350-8.



8. Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence. Scand J Gastroenterol. 1992;27(7):609-14.
9. Loftus EV, Jr., Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. Gut. 2000;46(3):336-43.
10. Mark A Peppercorn M, Adam S Cheifetz M. Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease. 2014 [updated Dec 12, 2013.; cited 2014 10.11]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-risk-factors-in-inflammatory-bowel-disease?source=search_result&search=inflammatory+bowel+disease&selectedTitle=6%7E150.
11. Ahmad T, Satsangi J, McGovern D, Bunce M, Jewell DP. Review article: the genetics of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15(6):731 -48.
12. Sandler R, editor. Epidemiology of infammatory bowel disease. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
13. Roth MP, Petersen GM, McElree C, Feldman E, Rotter JI. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1989;97(4):900-4.
14. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. Gut. 1988;29(7):990-6.
15. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. BMJ. 1996;312(7023):95-6.
16. Scott B Snapper M, PhD, Daniel K Podolsky M. Genetic factors in inflammatory bowel disease, [updated May 11, 2013; cited 2014 10.11]; Available from: http://www.uptodate.com/con- tents/genetic-factors-in-inflammatory-bowel-disease?source=search_result&search=inflammatory+bowel+ disease&selectedTitle=5%7E 150#H2.
17. Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, Cominelli F. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. Ann Intern Med. 2005;143(12):895-904.
18. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. New Engl J Med. 2009;361(21):2066-78.
19. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 2011;474(7351):307-17.
20. Amre DK, D'Souza S, Morgan K, Seidman G et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. Am J Gastroenterol. 2007;102(9):2016-25.
21. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y et al. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. Inflamm Bowel Dis. 2005; 11(2): 154-63.
22. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. Epidemiology. 1992;3(l):47-52.
23. Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 1990;85(7):838-40.
24. Jowett SL, Seal CJ, Pearce MS, Phillips E et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. Gut. 2004;53(10): 1479-84.
25. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. Am J Gastroenterol. 2012; 107(9): 1399-406.
26. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2006;81(11): 1462-71.
27. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci. 1989;34(12): 1841-54.
28. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. New Engl J Med. 1987;316(12):707-10.
29. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, Lawson GM, et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1997; 126(5):364-71.



30. Guslandi M, Tittobello A. Outcome of ulcerative colitis after treatment with transdermal nicotine. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1998;10(6):513-5.
31. Zijlstra FJ, Srivastava ED, Rhodes M, van Dijk AP et al. Effect of nicotine on rectal mucus and mucosal eicosanoids. Gut. 1994;35(2):247-51.
32. Srivastava ED, Russell MA, Feyerabend C, Rhodes J. Effect of ulcerative colitis and smoking on rectal blood flow. Gut. 1990;31(9): 1021-4.
33. Ohkusa T, Nomura T, Sato N. The role of bacterial infection in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Intern Med. 2004;43(7):534-9.
34. Niess JH. Role of mucosal dendritic cells in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2008; 14(33):5138-48.
35. Shim JO. Gut microbiota in inflammatory bowel disease. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2013; 16(1): 17-21.
36. Stenson WF, Hanauer SB, Cohen RD. Inflammatory bowel disease. In: Yamada T, editor. Textbook of Gastroenterology. 5 ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2009. p. 1386-462.
37. Scott B Snapper M, PhD, Daniel K Podolsky M. Immune and microbial mechanisms in the patho genesis of inflammatory bowel disease. 2014 [updated Jul 31, 2013; cited 2014 10.11]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/immune-and-microbial-mechanisms-in-the-pathogenesis-of- infla-mmatory-bowel-disease?source=search_result&search=inflammatory+bowel+disease+pathogene-sis&selec-ted Title=l%7E150.
38. Martins NB, Peppercorn MA. Inflammatory bowel disease. Am J Manag Care. 2004;10(8):544-52.
39. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology. 2004;126(6):1518-32.
40. Mark A, Peppercorn M, Sunanda V Kane M, MSPH, FACG. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. 2014 [updated Apr 22, 2014; cited 2014 06.11]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative- co-litis-in-adults?source=search_result&search=inflammatory+bowel+disease&selectedTitle=l%7E150.
41. Yousif I A-Rahim M, PhD, Richard J Farrell M. Anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis.
42. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. Dig Dis Sci. 1993;38(6):1137-46.
43. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. Scand J Gastroenterol. 1996;31(3):260-6.
44. Mourn B, Ekbom A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. Am J Gastroenterol. 1999;94(6): 1564-9.
45. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. Gut. 1988;29(3):342-5.
46. Swan NC, Geoghegan JG, O'Donoghue DP, Hyland JM, Sheahan K. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease: detailed pathologic and clinical analysis. Dis Colon Rectum. 1998;41(12): 1511- 5.
47. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J. 1955;2(4947):1041-8.
48. Mark A Peppercorn M, Sunanda V Kane M, MSPH, FACG. Clinical manifestations, diagnosis and prognosis of Crohn disease in adults 2014 [updated Apr 21, 2014; cited 2014 06.11]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-crohn-di- sease-in-adults?source=search_result&search=crohns&selectedTitle=2%7E150.
49. Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezand RA. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 1997;92(9): 1467-71.
50. van Hogezand RA, Witte AM, Veenendaal RA, Wagtmans MJ, Lamers CB. Proximal Crohn's disease: review of the clinicopathologic features and therapy. Inflamm Bowel Dis. 2001;7(4):328-37.
51. Higuero T, Merle C, Thiefin G, Coussinet S, et al. Jejunoileal Crohn's disease: a case-control study. Gastroenterol Clin Biol. 2004;28(2): 160-6.



52. Poggioli G, Stocchi L, Laureti S, Selleri S, et al. Duodenal involvement of Crohn's disease: three different clinicopathologic patterns. Dis Colon Rectum. 1997;40(2):179-83.
53. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. J Clin Pathol. 2004;57(12): 1233-44.
54. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. Gastroenterology. 2003;125(5):1508-30.
55. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976;70(3):439-44.
56. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, Lavagna A, Rocca R, Pera A. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17 Suppl 2:11-7.
57. Hagiu C. Bolile inflamatorii intestinale. Diagnostic §i tratament. Cluj-Napoca: Risoprint; 2011. p. 183.
58. Sipponen T. Diagnostics and prognostics of inflammatory bowel disease with fecal neutrophil-derived biomarkers calprotectin and lactoferrin. Dig Dis. 2013;31(3-4):336-44.
59. Dotan I. Serologic markers in inflammatory bowel disease: tools for better diagnosis and disease stratification. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2007;l(2):265-74.
60. Murphy SJ, Kornbluth A. Serologic and genetic markers do not aid in the determination of the clinical course and severity of patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2008; 14(1):129-31; discussion 32-3.
61. Michael A Roy M. Endoscopic diagnosis of inflammatory bowel disease. 2014 [updated Mar 28, 2014.; cited 2014 12.11]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/endoscopic-diagnosis-of- inflammatory-bowel-disease?source=search_result&search=inflammatory+bowel+disease+endoscopy& selectedTitle= 1 %7E 150.
62. Cheon JH, Kim WH. Recent advances of endoscopy in inflammatory bowel diseases. Gut Liver. 2007; 1(2): 118-25.
63. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2003;124(4):880-8.
64. Dekker E, van den Broek FJ, Reitsma JB, Hardwick JC et al. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative co litis. Endoscopy. 2007;39(3):216-21.
65. Swain P. Wireless capsule endoscopy and Crohn's disease. Gut. 2005;54(3):323-6.
66. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small- bowel capsule endoscopy: a systematic review. Gastrointest Endosc. 2010;71 (2):280-6.
67. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. J Crohns Colitis. 2013;7(7):556-85.
68. Sailer J, Peloschek P, Schober E, Schima W et al. Diagnostic value of CT enteroclysis compared with conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. AJR Am J Roentgenol. 2005; 185(6): 1575-81.
69. Lin MF, Narra V. Developing role of magnetic resonance imaging in Crohn's disease. Curr Opin Gastroenterol. 2008;24(2): 135-40.
70. Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, Burton SS et al. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. AJR Am J Roentgenol. 2009;193(1):113-21.
71. Mensah Y, Dakubo J, Asiamah S, Naaeder S. Outcome of barium enema in patients with colorectal symptoms. Ghana Med J. 2008;42(3): 113-6.
72. Kuijpers HC, Schulpen T. Fistulography for fistula-in-ano. Is it useful? Dis Colon Rectum. 1985;28(2): 103-4.
73. Badea R, Ciobanu L, Gomotirceanu A, Hagiu C, Socaciu M. Contrast ultrasonography of the digestive tract lumen. Review of the literature and personal experience. Med Ultrason. 2010; 12(1):52-61.
74. Badea R, Ciobanu L, Gomotirceanu A, Hagiu C, Socaciu M. Contrast ultrasonography—a necessary procedure for a better characterization of digestive tract pathology. Med Ultrason. 2010; 12(1):73- 80.



75. Hagiu C, Badea R. Applicability of abdominal ultrasonography in inflammatory bowel diseases. J Gastrointestin Liver Dis. 2007;16(2):205-9.
76. Migaleddu V, Scanu AM, Quaia E, Rocca PC et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. Gastroenterology. 2009; 137(1):43-52.
77. Nylund K, Hausken T, Gilja OH. Ultrasound and inflammatory bowel disease. Ultrasound Q. 2010;26(1):3-15.
78. Hagiu C, Badea R, Çerban A, Petrar S, Andreicâ V. Rapid recovery of a rectovaginal fistula with infliximab in a patient with Crohn's disease. J Gastrointestin Liver Dis. 2010;19(3):329-32.
79. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013;7(10):827-51.
80. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. New Engl J Med. 2011 ;365(18): 1713-25.
81. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. New Engl J Med. 1987;317(26): 1625-9.
82. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). Gut. 2012;61 (4):535-42.
83. Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice—myths and realities. Aliment Pharmacol Ther. 2008;27(2):93-103.
84. Pulimood AB, Amarapurkar DN, Ghoshal U, Phillip M et al. Differentiation of Crohn's disease from intestinal tuberculosis in India in 2010. World J Gastroenterol. 2011 ; 17(4):433-43.
85. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 2006;55(6):749-753.
86. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. Am J Gastroenterol. 2003;98(11):2363-71.
87. Leal RF, Ward M, Ayrizono Mde L, de Paiva NM et al. Free peritoneal perforation in a patient with Crohn's disease - Report of a case. Int J Surg Case Rep. 2013;4(3):322-4.
88. Lenze F, Wessling J, Bremer J, Ullerich H et al. Detection and differentiation of inflammatory versus fibromatous Crohn's disease strictures: prospective comparison of 18F-FDG-PET/CT, MR-ente- roclysis, and transabdominal ultrasound versus endoscopic/histologic evaluation. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(12):2252-60.
89. Itzkowitz SH. Inflammatory bowel disease and cancer. Gastroenterol Clin North Am. 1997;26(1): 129- 39.
90. Ullman TA, Loftus EV, Jr., Kakar S, Burgart LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2002;97(4):922-7.
91. Jess T, Loftus EV, Jr., Velayos FS, Harmsen WS et al. Incidence and prognosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(8):669-76.
92. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. Gut. 1994;35(7):950-4.
93. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Kamm MA, Williams CB, Forbes A. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. Gastrointest Endosc. 2004;60(3):334-9.
94. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. Gut. 2004;53(2):256-60.
95. Greenwald BD, Harpaz N, Yin J, Huang Y et al. Loss of heterozygosity affecting the p53, Rb, and mcc/apc tumor suppressor gene loci in dysplastic and cancerous ulcerative colitis. Cancer Res. 1992;52(3):741-5.
96. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2010;138(2):746- 74, 74 el-4; quiz el2-3.
97. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2010;138(2):738-45.



98. Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Panaccione R et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology. 2002;122(4):875-880.
99. Ky A, Sohn N, Weinstein MA, Korelitz BI. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. Dis Colon Rectum. 1998;41 (8):992-6.
100. Kunstar E, Hegyi P, Rakonczay Z, Jr., Farkas K et al. Is Bile Acid Malabsorption Really a Common Feature of Crohn's Disease or is It Simply a Consequence of Ileal Resection? Front Physiol. 2011;2:28.
101. Lebwohl M, Lebwohl O. Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 1998;4(2): 142-8.
102. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2004; 10(2): 135-9.
103. Scarpa R, del Puente A, D'Arienzo A, di Girolamo C et al. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. J Rheumatol. 1992;19(3):373-7.
104. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppala K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. Arthritis Rheum. 1994;37(1):23-31.
105. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. J Rheumatol. 2000;27(12):2860-5.
106. Atzeni F, Defendenti C, Ditto MC, Batticciotto A et al. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. Autoimmun Rev. 2014;13(l):20-3.
107. Basseri B, Enayati P, Marchevsky A, Papadakis KA. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: case presentations and review. J Crohns Colitis. 2010;4(4):390-7.
108. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. Gastroenterology. 2013;145(3):521-36.
109. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2010;51 (2):660-78.
110. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. New Engl J Med. 1995;332(14):924-33.
111. Ludwig J, Barham SS, LaRusso NF, Elveback LR, Wiesner RH, McCall JT. Morphologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. Hepatology. 1981; 1 (6): 632-40.
112. Mistilis SP. Pericholangitis and Ulcerative Colitis. I. Pathology, Etiology, and Pathogenesis. Ann Intern Med. 1965;63:1-16.
113. Mistilis SP, Skyring AP, Goulston SJ. Pericholangitis and Ulcerative Colitis. Ii. Clinical Aspects. Ann Intern Med. 1965;63:17-26.
114. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin DT et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. Gut. 2011 ;60(7):937-43.
115. Richard J Farrell MAP, MD. Overview of the medical management of mild to moderate Crohn disease in adults. 2014 [updated Apr 23, 2013. References; cited 2014 12.11]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-medical-management-of-mild-to-moderate-crohn-dis- ease-in-adults?source=search_result&search=inflammatory+bowel+disease+treatment&selectedTitle=l%7E150.
116. Bryant RV, Jairath V, Curry N, Travis SP. Thrombosis in inflammatory bowel disease: are we tailoring prophylaxis to those most at risk? J Crohns Colitis. 2014;8(2):166-71.
117. Inflammatory bowel disease: a global perspective. 2009; Available from: http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/21_inflammatory_bowel_disease.pdf.
118. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2004;53 Suppl 5:V1-16.
119. Balfour R, M Sartor. Antibiotics for treatment of inflammatory bowel diseases.
120. Richard P, MacDermott M, Gary R, Lichtenstein M. Infliximab in Crohn disease.
121. Richard P, MacDermott M. Management of mild to moderate ulcerative colitis. 2014 [updated Jul 22, 2014; cited 2014 12.11]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/management-of- severe-ulcerative-colitis.
122. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2011;60(5):571-607.



123. Richard J, Farrell M, Mark A, Peppercorn M. Overview of the medical management of mild to moderate Crohn disease in adults 2013 [updated Aug 14, 2013; cited 2014 10.10]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-the-innate-immune-system?source=search_result&search=immune+system&selectedTitle=l~150.
124. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Gastroenterology AC. Management of Crohn's Disease in Adults. American Journal of Gastroenterology. 2009;104(2):465-83.
125. Nandivada P, Poylin V, Nagle D. Advances in the surgical management of inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol. 2012;28(1):47-51.
126. Jacques Heppell M, FRCSC, FASCRS. Surgical management of ulcerative colitis. 2014 [updated Jul 23, 2014; cited 2014 12.11]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/surgical-manage- ment-of-ulcerative-colitis.
127. Jacques Heppell M, FRCSC, FASCRS. Operative management of Crohn disease of the small bowel and colon. 2014 [updated Feb 19, 2014; cited 2014 12.11]; Available from: http://www.uptodate.com/contents/operative-management-of-crohn-disease-of-the-small-bowel-and-colon?source=search_result&search=surgical+management+of+crohn&selectedTitle= 1-150.
128. Lorenzo-Zuniga V, Garcia-Planella E, Moreno De Vega V, Domenech E, Boix J. [Endoscopic management of luminal stenosis in inflammatory bowel disease]. Gastroenterol Hepatol. 2012;35(6):404- 10.
129. Di Nardo G, Oliva S, Passariello M, Pallotta N et al. Intralesional steroid injection after endoscopic balloon dilation in pediatric Crohn's disease with stricture: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. Gastrointest Endosc. 2010;72(6): 1201-8.
130. Rodrigues C, Oliveira A, Santos L, Pires E, Deus J. Biodegradable stent for the treatment of a colonic stricture in Crohn's disease. World J Gastrointest Endosc. 2013;5(5):265-9.
131. Vanbiervliet G, Bichard P, Demarquay JF, Ben-Soussan E et al. Fully covered self-expanding metal stents for benign colonic strictures. Endoscopy. 2013;45(1):35-41.



16. CIROZA HEPATICA

Tudorel Ciurea, Sergiu Cazacu, Dan Ionuţ Gheonea

Ciroza hepatică reprezintă stadiul final de evoluţie progresivă a bolilor hepatice cronice definită morfopatologic ca un proces hepatic difuz caracterizat prin asocierea unei fibroze extensive cu transformarea nodulară a parenchimului hepatic, care dezorganizează arhitectura organului, cu diminuarea numărului hepatocitelor funcţionale[1, 2]. Se pot asocia infiltratul inflamator şi necroza hepatocitară.

Fibroza hepatică reprezintă o componentă constantă a cirozei, dar nu este sinonimă cu aceasta. Poate fi prezentă în absenţa transformării nodulare a parenchimului hepatic: insuficienţa cardiacă dreaptă (fibroza zonei 3), obstrucţia căilor biliare şi fibroza hepatică congenitală (fibroza zonei 1).

Nodulii de regenerare sunt insule de hepatocite care şi-au pierdut conexiunile vasculare şi biliare normale şi dezorganizează mai mult sau mai puţin profund arhitectura lobulară normală a ficatului. Prezenţa nodulilor fără fibroză, caracteristică hiperplaziei nodulare regenerative, nu constituie o ciroză[1].

Consecinţele fiziopatologice sunt reprezentate în principal de insuficienţa hepatocelulară şi sindromul de hipertensiune portală.

Date epidemiologice

Ciroza hepatică este o afecţiune cu răspândire mondială, afectează toate rasele, grupele de vârstă şi ambele sexe. Există diferenţe geografice privind principalii factori etiologici: consumul de băuturi alcoolice şi frecvenţa hepatitelor virale.

Ciroza hepatică a reprezentat în ultimele decenii a noua cauză de deces în lume şi a cincea cauză pentru grupa de vârstă cuprinsă între 45 şi 65 de ani[1]. De asemenea, s-a remarcat o reducere a mortalităţii prin ciroză ca rezultat al profilaxiei cirozei alcoolice şi virale în statele occidentale şi al îmbunătăţirii strategiei terapeutice. Datele disponibile ale OMS pentru 2008 arată o cifră a mortalităţii globale de 848.000 decese prin ciroză, ceea ce o situează pe locul 13[3].

Etiopatogenia cirozei hepatice

Există un mare număr de factori etiopatogenici posibili (tabelul 16.1). Cele mai frecvente cauze sunt reprezentate de consumul cronic de alcool şi de hepatitele cronice cu virus B, C, D.

Alcoolul reprezintă cea mai frecventă cauză de ciroză hepatică în majoritatea statelor dezvoltate (50-70% în Europa)[1]. Apariţia leziunilor hepatice caracteristice cirozei la consumatorii cronici de băuturi alcoolice depinde de mai mulţi factori: cantitatea, durata şi ritmicitatea consumului de alcool, sexul, factorii genetici şi nutriţionali. La bărbaţii cu ciroză hepatică consumul mediu de alcool este de 160 g/zi timp de 8 ani, dar riscul cirogen apare la cantităţi zilnice de peste 30 g/zi la bărbaţi (risc relativ 2,4), la femei cantitatea necesară este mai mai mică[4].



Implicarea unor factori adiţionali în apariţia cirozei la alcoolici este evidentă din moment ce numai 20-30% din alcoolici dezvoltă ciroză hepatică[2]. Rata eliminării alcoolului, aflată parţial sub control genetic, este invers proporţională cu riscul cirogen. Au fost descrise genotipuri asociate cu o rată mai redusă de metabolizare a alcoolului, dar asocierea este destul de slabă. Concentraţia de alcool în sânge este mai mare la femei în condiţiile consumului unei cantităţi similare, probabil datorită volumului de distribuţie mai redus şi cantităţii mai reduse de alcool-dehidrogenază gastrică.

Rolul factorului nutriţional în generarea leziunilor cirotice la alcoolici nu este în totalitate precizat. Malnutriţia protein-calorică la alcoolici este dependentă şi de mediul socio-economic de provenienţă şi contribuie la agravarea leziunilor hepatice. Alcoolul determină depleţia hepatică de aminoacizi şi enzime şi creşte necesarul zilnic hepatic de colină şi acid folic.

Tabelul 16.1 - Factori etiopatogenici frecvenţi ai cirozei hepatice (modificat după[1])

Factori etiopatogenici majori	Factori etiopatogenici majori	Congestia venoasă
Virusurile hepatitice B, C, D	*Hepatita cronică autoimună*	*Insuficienţa cardiacă dreaptă*
Alcoolul	*Ciroza biliară primitivă*	*Sindromul Budd-Chiari*
		Pericardita constrictivă Boala
Boli ereditare şi metabolice	Obstrucţia biliară	*veno-ocluzivă*
Steatohepatita non-alcoolică	*Ciroza biliară secundară*	
Hemocromatoza Boala Wilson		Cauze rare
	Medicamente şi toxice	
Boala Wolman	*Metotrexat*	*Toxoplasmoza*
Boala Gaucher	*Isoniazidă*	*Schistosomiaza*
α-β-lipoproteinemia	*Amiodaronă*	*Ciroza după by-pass*
Deficitul de α1-antitripsină	*Perhexilină maleat*	*Ciroza copilului indian*
Intoleranţa la fructoză	*α-metildopa*	
Porfiriile	*Propilthyouracil*	Ciroza criptogenă (sub 10%)
Glicogenozele tip IV	*Inhibitori MAO*	
Galactozemia	*Clorura de vinii*	
Tirozinemia	*Tetraclorura de carbon*	

Virusurile hepatitice constituie încă prima cauză de ciroză hepatică în unele zone geografice din Asia şi Africa. Virusurile implicate în etiopatogenie sunt *virusul hepatitic B,* asociat uneori cu *virusul D,* precum şi *virusul hepatitic C,* a cărui frecvenţă este în creştere. Consumul de alcool zilnic şi imunosupresia accelerează evoluţia spre ciroză, deşi studii recente sugerează mai degrabă un efect aditiv şi nu multiplicator al alcoolului asupra virusurilor hepatitice[5].

Steatohepatita non-alcoolică constituie probabil una din cauzele importante de ciroză hepatică, deşi rolul exact este dificil de evaluat. Aproximativ 20-25% din cirozele definite iniţial ca şi criptogene sunt determinate de steatohepatita metabolică[1]. Prevalenţa în SUA pe studii bioptice este estimată între 3% şi 5%[6]. Factorii de risc implicaţi sunt indicele de masă corporală peste 28, ALT peste dublul valorii normale, raportul AST/ALT peste 1, dislipidemia, insulino-rezistenţa şi diabetul, hipertensiunea arterială[5].

Alte toxice şi medicamente sunt rar implicate în etiopatogenia cirozei hepatice, în literatura de specialitate sunt citate metotrexatul, methyldopa, amiodaronă, inhibitorii de mono-amino-oxidază, isoniazida, propylthyouracil, perhexilina maleat, tetraclorura de



carbon, tricloretilen, clorura de vinii etc[1]. De obicei întreruperea expunerii determină oprirea evoluţiei leziunilor hepatice.

Cauzele autoimune includ ciroza biliară primitivă şi hepatita autoimună. Ciroza biliară primitivă este o afecţiune autoimună caracterizată prin distrugerea progresivă a căilor biliare mici şi evoluţie spre ciroză hepatică, aceasta apărând în stadiul final al bolii. Hepatitele autoimune pot determina ciroză doar în situaţia nedepistării sau eşecului terapeutic.

Cauzele metabolice de ciroză includ în principal hemocromatoza şi boala Wilson.

Cirozele criptogene sunt formele la care nu a putut fi evidenţiat nici un factor etiologic. Frecvenţa lor a scăzut odată cu dezvoltarea metodelor serologice de diagnostic pentru virusul C, testarea pentru hepatite autoimune şi recunoaşterea rolului steatohepatitelor non-alcoolice.

Patogeneză

Elementul primordial în apariţia cirozei este reprezentat de dezvoltarea fibrozei hepatice difuze[5]. În ciroza postnecrotică stimulii majori ai fibrogenezei sunt necroza hepatocitară şi inflamaţia. Fibroza se poate dezvolta sub formă de punţi porto-portale consecutive necrozei *piecemeal* în zona 1, punţi centro-portale consecutive necrozei confluente în zona 3, sau izolată în caz de necroză focală[2]. Necroza masivă şi colapsul stromal sunt urmate de dezvoltarea de benzi groase de fibroză. Continuarea necrozelor determină apariţia nodulilor de regenerare, de regulă mari şi neuniformi[5].

Un alt aspect important este reprezentat de depunerea fibrilelor de colagen în spaţiul *Disse,* situat între pereţii discontinui ai sinusoidelor hepatice şi cordoanele celulare hepatice, cu rol major în schimburile nutritive şi funcţionale ale hepatocitului[5]. Depunerea de colagen în spaţiul *Disse* este urmată de formarea de membrane bazale la nivelul sinusoidelor ("capilarizarea sinusoidelor") cu alterarea schimburilor sânge-hepatocite, favorizarea necrozelor celulare şi hipertensiune portală.

Apariţia nodulilor de regenerare este un mecanism compensator pentru înlocuirea hepatocitelor distruse sau nefuncţionale. Sinusoidele persistă la periferia nodulului, dar centrul acestuia este slab vascularizat ce conduce la insuficienţa nutritivă şi funcţională centronodulară.

Generarea fibrozei hepatice se bazează pe sinteza excesivă de fibre de colagen. În ficatul normal sinteza matricei extracelulare este realizată de către hepatocite, celule endoteliale şi celule care stochează lipide. Fibroza patologică se caracterizează prin creşterea numărului celulelor producătoare de colagen, creşterea sintezei de colagen per celulă şi modificarea conţinutului matricei extracelulare care conţine mai mult colagen de tip I matur, laminină, fibronectină, glicoproteine.

Un rol cheie în activarea şi perpetuarea fibrozei revine celulelor stelate sau celulelor *Ito*[5]. Creşterea producţiei de colagen se realizează atât prin fibroblaştii din jurul zonelor de necroză şi proliferare ductulară (responsabili de fibroza septală), cât şi prin celulele *Ito,* care prin stocare lipidică îşi modifică expresia fenotipică şi se transformă în miofibroblaşti responsabili de colagenizarea spaţiului *Disse.*

Mecanismul prin care stimulii iniţiatori ai fibrozei acţionează asupra celulelor fibrogeneratoare este realizat prin intermediul *citokinelor*. Acestea sunt substanţe cu roluri multiple în regenerarea şi diferenţierea celulară şi în comunicarea intercelulară. Există citokine care stimulează regenerarea hepatocitelor (*epidermal growth factor* =



EGF, *transforming growth factor-α* = TGF-α, *hepatocyte growth factor* = HGF) şi citokine care inhibă regenerarea hepatocitară şi stimulează în schimb fibrogeneza (TGF-β1, *heparin-binding growth factor* - HBGF). Este posibil ca o modificare în echilibrul acestor citokine să genereze fibroza extinsă şi regenerarea nodulară.

Apariţia şi progresia fibrozei este condiţionată de echilibrul între matrix metaloproteinaze (MMP), cu efect antifibrotic şi resorbtiv asupra colagenului, şi inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor (TIMP). În ciroza hepatică activitatea matrix metalopro- teinazelor este redusă, iar inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor au activitate crescută.

Reversibilitatea fibrozei hepatice constituie un subiect mult disputat în literatura de specialitate. Fibroza precoce este reversibilă, fapt demonstrat de studiile terapeutice care utilizează tratamente antivirale pentru hepatita B sau C sau de studiile la pacienţii cu boală hepatică alcoolică, care au evidenţiat regresia fibrozei ca rezultat al dispariţiei expunerii la agentul etiologic. Catabolizarea fibrelor colagene este posibilă dacă acestea sunt recente (''colagen senzitiv"), dacă cantitatea totală de colagen nu este mare sau dacă există o creştere a matrix metaloproteinazelor asociată eventual cu reducerea inhibitorilor de metaloproteinaze[5,7]. Regenerarea nodulară este însă un fenomen ireversibil, ca şi fibroza avansată (ciroza constituită este ireversibilă).

Anatomie patologică

Macroscopic ficatul cirotic este dur, cu marginea inferioară ascuţită şi contur neregulat. Există forme de ciroză hepatică cu ficat mare (hipertrofice) şi forme cu ficat subdimensionat (atrofice). Au fost descrise forme macronodulare (majoritatea nodulilor peste 3 mm), micronodulare (mai frecvent alcoolice) şi mixte[1, 8]. Formele micronodulare pot evolua în timp către forma macronodulară[8]. Ficatul are culoare galben-aurie (componentă steatozică), brun-verzuie (exces de bilirubină) sau roşcată,[9] aspectul suprafeţei fiind caracteristic nodular.

Microscopic ciroza hepatică prezintă, indiferent de etiologie, patru elemente caracteristice: dezorganizarea arhitecturii lobulare şi vasculare, fibroza, regenerarea nodulară şi necrozele hepatocitare[1]. În anumite stadii precizarea cauzei cirozei devine imposibilă histopatologic;

- *fibroza hepatică* poate fi sub formă de punţi porto-portale şi porto-centrolobulare *(bridging fibrosis)* în ciroza postnecrotică, care fragmentează parenchimul în pseudo- lobuli cu funcţionalitate redusă. În forma alcoolică şi obstrucţiile venoase fibroza debutează la nivelul zonei 3 perivenulare, iar în hemocromatoză, hepatită cronică, ciroză biliară fibroza debutează la nivelul spaţiilor porte. Există forme cu septuri complete sau incomplete;
- *regenerarea nodulară* este o caracteristică esenţială a cirozei hepatice. Nodulii au originea în pseudolobulii formaţi prin fragmentarea parenchimului sau lobulii hepatici intacţi, sunt lipsiţi de regulă de venă centrolobulară şi nu prezintă sinusoide centrale; vascularizaţia este arterială, deci în principal nutritivă, şi este distorsionată prin fibroză şi compresiune şi contribuie la hipertensiunea portală şi perturbarea funcţionării eficiente a hepatocitelor;
- *necroza hepatocitară,* uneori minimă, este determinată de acţiunea factorilor etiologici, dar şi de ischemie prin alterarea microcirculaţiei. Prezenţa necrozei se asociază cu caracterul de *ciroză hepatică activă,* în care distrucţia hepatocitară continuă şi reduce progresiv rezervele funcţionale;



- alterarea arhitecturii hepatice este o consecinţă a modificărilor anterioare. Lobulii hepatici sunt fragmentaţi sau distorsionaţi; se pierd raporturile esenţiale între hepatocite şi vasele portale şi hepatice. Există şi stadii incomplete ale distorsiunii arhitecturii hepatice, cu cruţarea unor sectoare, cum se întâmplă în ciroza biliară (zona centrolobulară este mult timp intactă) sau în ciroza cardiacă (spaţiul port este mult timp normal).

Leziunile asociate cirozei includ inflamaţia (ciroză activă), steatoza şi modificările ductelor biliare. Prezenţa hialinului extracelular şi intracelular sub forma corpilor *Mallory* este sugestivă pentru etiologia alcoolică. Depozitele de Fe intrahepatocitar sunt caracteristice hemocromatozei, dar se pot întâlni şi în ciroza alcoolică. Diminuarea severă a numărului ductelor biliare sugerează ciroza biliară primitivă.

Fiziopatologie

Consecinţele instalării cirozei hepatice sunt reprezentate de apariţia insuficienţei hepatocelulare sau decompensării metabolice, a hipertensiunii portale şi alterărilor hemodinamicii[5].

Insuficienţa hepatocelulară se datorează unei componente cantitative, şi anume reducerea numărului şi funcţiei hepatocitelor, şi uneia calitative reprezentată de alterarea schimburilor funcţionale sânge-hepatocit prin capilarizarea sinusoidelor, distorsionarea vasculară datorată fibrozei şi funcţionalitatea redusă a nodulilor de regenerare.

Ficatul este principalul organ implicat în metabolismele intermediare. Perturbarea funcţionalităţii sale se va exprima la nivelul metabolismelor protidic, glucidic, lipidie şi hidromineral.

Perturbarea metabolismului proteic se manifestă prin scăderea sintezei de albumină, de factori ai coagulării (complexul protrombinic), tulburări în ureogeneză cu creşterea amoniemiei, tulburări în metabolismul şi circulaţia acizilor biliari, precum şi perturbări în degradarea unor hormoni şi în metabolismul unor aminoacizi, cu creşterea concentraţiei tirozinei, fenilalaninei şi metioninei.

Alterarea metabolismului glucidic se exprimă prin tulburarea metabolismului glucozei, cu apariţia diabetului hepatogen şi perturbări în metabolismul galactozei. Colesterolul seric scade prin insuficienţă hepatică şi poate fi crescut în ciroza biliară primitivă prin colestază. Trigliceridele pot creşte în cirozele alcoolice şi sindromul Zieve.

Hipertensiunea portală din ciroză se produce prin asocierea mai multor mecanisme. Componenta mecanică este reprezentată de distorsiunea vasculară prin capilarizarea şi stenozarea sinusoidelor, fibroza pericentrovenulară şi compresiunea venei centrolobulare prin benzi de fibroză şi macronoduli. Componenta dinamică vasculară este reprezentată de contracţia celulelor musculare netede din pereţii vasculari, a celulelor stelate activate şi miofibroblaştilor, precum şi de perturbarea echilibrului la nivelul circulaţiei intrahepatice între substanţele vasodilatatoare (NO) şi vasoconstrictoare (endotelina, angiotensina, leucotriene, vasopresina), cu predominanţa vasoconstricţiei intrahepatice. Consecinţa este staza prelungită mezenterică (cu creşterea presiunii hidrostatice şi favorizarea ascitei) şi splenică (splenomegalie congestivă) şi deschiderea unor anastomoze porto-sistemice către venele cave. Apar astfel varicele esofagiene şi gastrice (care drenează sângele prin venele gastrice şi esofagiene în vena azygos), circulaţia colaterală pe flancurile abdomenului, hemoroizii (drenează prin venele hemoroidale infe-



rioare în vena cavă inferioară) şi colaterale peritoneale şi retroperitoneale (ce pot determina hemoperitoneu sau hematom retroperitoneal).

Tulburările hemodinamice se caracterizează prin vasodilataţie generalizată, inclusiv la nivel splanhnic precum şi prin status circulator hiperdinamic cu creşterea debitului cardiac. Vasodilataţia generalizată conduce la hipotensiune arterială. Rinichiul, spre deosebire de celelalte teritorii vasculare, prezintă vasoconstricţie care poate genera sindrom hepatorenal.

Apariţia ascitei în ciroza hepatică implică mecanisme complexe. Hipertensiunea portală este elementul iniţiator; aceasta determină sechestrarea unui volum din ce în ce mai mare de sânge în circulaţia splanhnică venoasă, fapt ce creşte presiunea hidrostatică la nivelul sinusoidelor hepatice şi capilarelor intestinale şi favorizează astfel transvazarea fluidului în peritoneu prin mecanism Frank-Starling, la care contribuie şi reducerea presiunii oncotice prin hipoalbuminemie. Transvazarea proteinelor este posibilă numai la nivelul sinusoidelor hepatice, în timp ce fluidul transvazat la nivelul capilarelor intestinale este sărac proteic şi diluează ascita, fapt ce favorizează parţial reabsorbţia prin reducerea gradientului presiune hidrostatică-oncotică. Congestia splanhnică este accentuată prin vasodilataţie ca rezultat al predominanţei locale de agenţi bioumorali vasodilatatori. Vasodilataţia arteriolară şi distribuţia predominant splanhnică a volemiei determină activarea de mecanisme bioumorale de compensare a hipovolemiei relative; aceste mecanisme determină retenţie hidrosalină. Circulaţia limfatică încearcă iniţial să reabsoarbă cantitatea crescută de fluid peritoneal, însă depăşirea capacităţii de reabsorbţie determină creşterea progresivă a ascitei.

Tabloul clinic

Manifestările clinice ale cirozei hepatice sunt determinate de cele două sindroame fiziopatologice majore: insuficienţa hepatocelulară şi hipertensiunea portală[2].

În stadiul *compensat* acuzele sunt de cele mai multe ori vagi şi nespecifice: astenie fizică, inapetenţă, balonări, greaţă, sau manifestări hemoragice minore (epistaxis, gingivoragii)[2, 10, 11]. Simptomatologia poate fi sugestivă pentru instalarea cirozei hepatice la pacienţii cunoscuţi cu hepatită cronică, dar de cele mai multe ori este neglijată şi boala evoluează către decompensarea portală şi/sau parenchimatoasă. Examenul clinic pune în evidenţă hepatomegalie cu consistenţă crescută, suprafaţă neregulată şi marginea inferioară ascuţită asociată de cele mai multe ori cu splenomegalie. Pot fi prezente steluţe vasculare şi eritroza palmară dar, în general, semnele cutaneo-mucoase de insuficienţă hepatocelulară sunt reduse.

Ciroza hepatică *decompensată* prezintă de regulă o simptomatologie mai bine exprimată[2]. Acuzele cele mai frecvente vizează instalarea ascitei cu oligurie, mărirea de volum a abdomenului şi icterul sclerotegumentar. Mai pot fi prezente scăderea ponderală cu diminuarea maselor musculare şi astenia fizică. Există pacienţi care se prezintă la medic cu ocazia complicaţiilor.

La examenul obiectiv se identifică semnele aparţinând celor două sindroame majore.

Sindromul de insuficienţă hepatocelulară cuprinde mai multe categorii de manifestări:

• *Alterarea stării generale* cu astenie fizică şi intelectuală, diminuarea capacităţii de muncă, scădere ponderală, anorexie şi malnutriţie datorită consumului de alcool.



În timp apare reducerea maselor musculare, în special la nivelul centurilor scapulare şi pelvine.

• *Modificările cutaneo-mucoase*

- *Icterul* poate fi minim sau chiar absent în ciroza hepatică compensată. Principalul mecanism este reprezentat de incapacitatea de metabolizare a bilirubinei. Se poate adăuga o componentă hemolitică datorată scăderii duratei de viaţă a hematiilor. Au fost notate forme colestatice de icter în special în cirozele biliare, dar şi în cazul asocierii hepatitei alcoolice severe.

- *Steluţele vasculare* sunt localizate în teritoriul venei cave superioare, frecvent la nivelul feţei, regiunii cervicale, toracelui şi feţei dorsale a mâinii. Sunt formate dintr-o arteriolă centrală de la care pleacă numeroase vase de dimensiuni mici. Evoluează în paralel cu gradul insuficienţei hepatice. Pot apărea tranzitor în hepatite acute virale, în sarcină, în hepatite cronice active sau la copii.

- *Eritemul palmar* apare ca o coloraţie roşie strălucitoare la nivelul palmelor, în special al eminenţelor tenară şi hipotenară şi al pulpei degetelor. Mucoasa bucală este carminată; pot apărea ragade la comisura bucală prin deficit de riboflavină.

- *Petele albe* pot apărea la nivelul braţelor, fiind considerate premergătoare steluţelor vasculare.

- *Unghiile albe* se întâlnesc la 80% dintre pacienţii cu ciroză hepatică. Apar bilateral, în special la police şi index şi se datorează opacifierii patului unghial uneori până la dispariţia lunulei.

• *Modificările endocrine* au fost descrise mai ales la pacienţii de sex bărbătesc. Ele constau din scăderea libidoului şi a potenţei, sterilitate, atrofie testiculară, pierderea pilozităţii axilare şi toracice şi dispoziţia de tip feminin a celei pubiene. Hipertrofia de prostată este mai puţin frecventă comparativ cu populaţia generală. Ginecomastia, câteodată unilaterală, poate fi determinată atât de ciroză, cât şi de tratamentul prelungit cu spironolactonă. Modificările endocrine la sexul femeiesc sunt mai rare şi mai puţin studiate; constau în infertilitate, tulburări ale menstruaţiei, de regulă cu diminuarea acesteia, atrofie uterină şi mamară şi reducerea ţesutului adipos la nivel mamar şi pelvin. Tulburările dinamicii sexuale au fost constatate doar în cazurile de ciroză alcoolică. Principalele mecanisme incriminate sunt creşterea raportului estrogeni liberi/testosteron liber plasmatic, în principal prin creşterea legării testosteronului de globulina transportoare (SHBG), modificările sensibilităţii organelor ţintă prin creşterea concentraţiei receptorilor pentru estrogeni şi scăderea concentraţiei celor pentru testosteron.

• *Sindromul hemoragipar* poate reflecta insuficienţa hepatocelulară prin scăderea sintezei de factori din complexul protrombinic (factorii II, V, VII, IX, X), prin reducerea sintezei proteice cu diminuarea rezistenţei peretelui vascular sau trombocitopenia.

• *Febra* se poate datora unor infecţii, endotoxinemiei sau citolizei hepatice.

• *Foetorul hepatic* apare ca un miros dulceag al respiraţiei pacienţilor cu insuficienţă hepatică acută sau cronică. A fost corelat cu concentraţia urinară crescută a metil-mercaptanului produs din metionina intestinală în condiţiile insuficienţei capacităţii de detoxifiere a ficatului.

• *Modificările ficatului şi splinei* constau în hepatomegalie dură, cu margine inferioară ascuţită, suprafaţă neregulată, asociată la majoritatea pacienţilor cu splenome- galie. Ficatul devine atrofie în fazele avansate ale bolii.



• *Ascita* devine decelabilă la cantităţi de peste 1-1,5 l prin inspecţie (abdomen etalat pe flancuri, deplisarea cicatricii ombilicale) şi percuţie (matitate declivă). Debutul este cel mai frecvent insidios; apariţia bruscă se întâlneşte în caz de hemoragie digestivă, infecţii acute, şoc, insuficienţă hepatică acută. În cantităţi mari abdomenul devine bombat, ce contrastează cu hipotrofia musculară, iar ficatul şi splina pot fi palpabile prin balotare. Adesea apariţia ascitei este precedată de meteorism abdominal. După cantitatea de lichid ascita poate fi de grad 1 (cantitate mică, decelabilă prin ultrasonografie), de grad 2 sau în cantitate medie (produce distensia abdomenului pe flancuri, semnul valului este prezent - precuţia laterală determină aspect de val controlateral) sau de grad 3 (voluminoasă, distensia abdominală este semnificativă cu deplisarea ombilicului)[12]. Unii pacienţi asociază *hidrotorax* uni- sau bilateral (mai frecvent pe partea dreaptă); acesta apare prin defecte diafragmatice care permit ascitei să ascensioneze în torace ca rezultat al presiunii intratoracice negative. *Edemele* apar prin mecanism hipoproteinemic, sunt declive, albe, moi, pufoase, se pot extinde la coapse, sacrat, penoscrotal.

Hipertensiunea portală se manifestă prin splenomegalie congestivă şi circulaţie colaterală externă şi internă (varice esofagiene, gastrice, hemoroizi). Circulaţia colaterală externă se poate vizualiza sub forma unor vase dilatate periombilical cu aspect de “cap de meduză” sau pe flancurile abdomenului; uneori se poate asculta la nivelul circulaţiei periombilicale un murmur (sindromul Cruveiller-Baumgarten). Apariţia ascitei semnifică decompensarea portală.

Perturbările hemodinamice se exprimă prin hipotensiune arterială datorită unei vasodilataţii generalizate cu excepţia teritoriului renal. Debitul cardiac este crescut. Manifestări particulare la nivel renal şi pulmonar constituie sindromul hepatorenal, respectiv hepatopulmonar.

Explorările paraclinice

• Explorările biochimice[5, 10, 11]:

- *citoliza hepatică* este moderată, exprimată prin concentraţii serice uşor crescute ale aminotransferazelor. Pot exista şi cazuri fără citoliză;

- *insuficienţa hepatică* se exprimă prin reducerea albuminemiei şi a nivelului proteinelor totale serice, precum şi prin scăderea indicelui de protrombină care nu se corectează prin administrare de vitamina K. Colesterolul total şi mai ales cel esterificat sunt scăzute în plasmă. Fibrinogenul seric este scăzut;

- *bilirubina serică* este de regulă crescută. Hiperbilirubinemia este cel mai frecvent de tip hepatocelular, cu creşterea ambelor componente, dar cu predominanţa celei conjugate. Icterul este colestatic în cirozele biliare, dar şi în unele cazuri de ciroză alcoolică. Fosfataza alcalină poate fi crescută, de obicei până la dublul valorii normale. Gamma-glutamil-transferaza (GGT) este crescută în colestază şi la pacienţii alcoolici;

- *hiper-γ-globulinemia* este frecventă, de regulă de tip policlonal. Apare prin alterarea capacităţii hepatice de epurare a antigenelor intestinale cu endotoxinemie sistemică;

- *modificările hematologice* includ anemia, predispoziţia la infecţii prin alterări ale numărului şi funcţiei leucocitelor şi tulburările hemostazei.

- Perturbările *glicemiei* sunt frecvente în ciroză hepatică. Diabetul zaharat se asociază în 6-25% din cazurile de ciroză, în special în cazurile determinate de alcool,



hepatită C şi hemocromatoză. Insuficienţa hepatică severă se poate asocia cu hipoglicemie.

- Nivelul *amoniemiei* este crescut la pacienţii cu encefalopatie.

- *Imunoelectroforeza* poate evidenţia creşterea IgG în cirozele hepatice virale, IgA în formele alcoolice şi IgM în ciroza biliară primitivă.

- *Explorarea virusologică* poate evidenţia antigenul HBs, anticorpii anti-VHC sau anti-VHD (aceştia din urmă obligatoriu în prezenţa antigenului HBs). Determinarea nivelului ADN-VHB şi ARN-VHC prin PCR poate fi utilă pentru iniţierea terapiei antivirale în cirozele B sau C. Introducerea schemelor terapeutice fără interferon creează premise pentru tratamentul formelor decompensate.

- *Examenul lichidului de ascită* este foarte important pentru a preciza etiologia cirotică sau în suspiciunea de peritonită bacteriană spontană. Lichidul poate fi serocitrin (cel mai frecvent), seroicteric sau serohemoragic. Cel mai important criteriu de diagnostic în favoarea etiologiei cirotice îl reprezintă gradientul de albumină ser-ascită de peste 1,1[13]. Ascita din ciroza necomplicată are celularitate săracă şi predominant mononucleară; prezenţa PMN peste 250/mmc sau cultura pozitivă monomicrobiană certifică peritonită bacteriană spontană (chiar dacă este prezent doar unul din criterii) şi impune tratamentul antibiotic[14, 16].

Explorările morfologice

- *ecografia abdominală* este una dintre metodele cele mai folosite în diagnosticul cirozei hepatice. Modificările ecografice sugestive pentru diagnostic includ aspectul arhitecturii hepatice, prezenţa hipertensiunii portale şi apariţia ascitei[5].

Structura ecografică a ficatului cirotic este neomogenă. În formele alcoolice ecogenitatea este accentuată datorită steatozei. Conturul este neregulat, mai evident în prezenţa ascitei. Nodulii de regenerare pot fi vizualizaţi ecografic doar la dimensiuni mari, sunt de regulă hipoecogeni şi pun adesea probleme de diagnostic diferenţial cu cancerul hepatic. Peretele colecistului este îngroşat cu aspect de ''dublu contur'' datorită hipoproteinemiei. Litiaza veziculară este frecventă.

Hipertensiunea portală este demonstrată de calibrul crescut al venei porte în hilul hepatic, al venei splenice sau mezenterice superioare, prin prezenţa splenomegaliei şi a dilataţiilor venoase în hil, vizualizarea unor anastomoze porto-cave şi prezenţa ascitei. Examenul Doppler determină velocitatea şi direcţia fluxului în vena portă şi poate evidenţia prezenţa trombozei de venă portă[5];

- *tomografia computerizată* este utilă mai ales în diagnosticul cancerului hepato- celular asociat cirozei hepatice. Poate evidenţia creşterea dimensiunilor ficatului în formele hipertrofice, suprafaţa neregulată datorită nodulilor, prezenţa steatozei sau creşterea densităţii spontane datorită depozitelor de fier. Administrarea de substanţă de contrast poate evidenţia circulaţia colaterală;

- *laparoscopia* vizualizează direct aspectul ficatului;

- *biopsia hepatică* este utilă în special în formele intermediare între hepatită cronică şi ciroză. Oferă date sugestive pentru etiologie şi precizează gradul de activitate. Este contraindicată în caz de ascită voluminoasă şi tulburări majore de coagulare;

- *endoscopia digestivă superioară* pune în evidenţă prezenţa semnelor de hipertensiune portală: varice esofagiene, varice gastrice (mai rare), gastropatie portal hipertensivă. Prezenţa acestora nu este obligatorie la toţi pacienţii cu ciroză hepatică. Există



şi posibilitatea apariţiei de varice cu altă localizare (duodenală, colonică, jejunală/ileală, ano-rectală = hemoroizi simptomatici).

Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice constituie o preocupare importantă a studiilor recente. Evitarea puncţiei biopsie hepatică (cu riscurile sale) a determinat elaborarea unor scoruri bazate pe diverşi markeri biochimici[5] sau pe duritatea ţesutului hepatic (de tip Fibroscan)[17]. Tabelul 16.2 cuprinde cele mai utilizate teste biochimice pentru estimarea neinvazivă a fibrozei.

Tabelul 16.2 - Teste neinvazive pentru evaluarea fibrozei hepatice (modificat după[5])

Denumire	**Componente**
Forns	Trombocite, GGT, colesterol
APRI	AST, trombocite
PGA index	Trombocite, GGT, apolipoproteina A
Fibrotest	GGT, haptoglobina, bilirubina, apolipoproteina A, α_2-macroglobulina
Fibrospect	Acid hialuronic, TIMP-1 *(tissue inhibitors metaloproteinase-1),* α2-macroglobulina
ELF	Vârsta, proteinele matricei extracelulare
FPI	AST, colesterol, indicator de insulinorezistenţă

Forme etiologice

Ciroza hepatică de etiologie virală

Reprezintă principala formă etiologică în Asia şi Africa. Ciroza este cel mai frecvent macronodulară, iar splenomegalia este uneori importantă. Evoluţia este progresivă în absenţa tratamentului antiviral. Rata apariţiei cirozei hepatice în infecţia cu virus B este condiţionată de gradul de activitate, apreciat cu ajutorul markerilor de replicare virală sau histologic. Suprainfecţia cu virus D, consumul de alcool sau expunerea la alte toxice hepatice accelerează evoluţia; efectul este doar aditiv şi nu multiplicator[1]. Formele HBe pozitive au în general evoluţie mai rapidă. Pentru virusul C factorii care determină evoluţia spre ciroză sunt sexul bărbătesc, imunosupresia, coinfecţia HIV sau VHB, consumul de alcool peste 50 g zilnic şi indicele de masă corporală crescut[1]. Clearance-ul antigenului HBs se poate nota spontan (foarte rar) sau sub tratament. Formele determinate de virusul C sunt mai puţin evidente clinic până în stadii avansate; nivelul aminotransferazelor nu se corelează cu activitatea bolii. Clearance-ul antigenului HBs se poate nota spontan (foarte rar) sau sub tratament.

Ciroza hepatică alcoolică

Este forma etiologică cea mai frecventă în statele dezvoltate. Ciroza este de regulă micronodulară. Cantitatea de fier intrahepatic poate fi crescută datorită absorbţiei crescute, conţinutului crescut de Fe din vin şi hemolizei.

Tabloul clinic este cel caracteristic, la care se adaugă semnele etilismului cronic. Prezenţa hipertrofiei parotidiene, a retracţiei *Dupuytren*, a pancreatitei cronice calcifiante, a tulburărilor de memorie şi de concentrare, a iritabilităţii, halucinaţiilor, tremurăturilor extremităţilor este sugestivă pentru diagnosticul etiologie[2]. Ginecomastia, tulburările sexuale şi denutriţia sunt mai frecvente în ciroza alcoolică. Splenomegalia este mai puţin marcată în comparaţie cu formele virale. Icterul colestatic poate fi prezent la unii pacienţi, prin steatoza microveziculară masivă în zona 3 sau hepatită alcoolică asociată.



Explorările paraclinice sugestive pentru etiologia alcoolică sunt raportul AST/ALT peste 2, creşterea disproporţionată a γ-glutamil-transpeptidazei comparativ cu bilirubina şi predominanţa IgA în imunoelectroforeză, markeri asociaţi cu sensibilitate şi specificitate de peste 90%.

Prognosticul este de obicei mai bun comparativ cu cirozele de etiologie virală, în condiţiile abstinenţei. Continuarea consumului, indicele crescut de masă corporală şi hiperglicemia constituie factori de risc pentru progresia bolii[1].

Ciroza biliară primitivă

Este o afecţiune de cauză necunoscută, caracterizată prin distrucţia progresivă a canaliculelor biliare intrahepatice. Mulţi autori preferă termenul de "colangită cronică destructivă nesupurativă", deoarece leziunile de ciroză se constituie doar în stadiul IV al bolii[18].

Etiopatogenia bolii nu este complet elucidată. Mecanismul producerii leziunilor este reprezentat de *citotoxicitatea prin limfocite T citolitice cu restricţie HLA clasa II.* Ţinta mecanismului citotoxic este un antigen-self din epiteliul canaliculelor biliare.

Markerii imunologici ai bolii sunt *anticorpii antimitocondriali* M_2[2] Ţinta acestora este situată la nivelul membranei mitocondriale, în complexul piruvat-dehidrogenazei[18]. Au fost identificate 4 antigene în acest complex; două dintre ele, E_2 şi proteina X, sunt specifice pentru boală. Anticorpii anti M_2 au o sensibilitate de 98% şi o specificitate de 95%. Rolul anticorpilor antimitocondriali în patogenia bolii nu este cunoscut exact. Una dintre ipoteze sugerează o reacţie încrucişată între antigene entero- bacteriene (de origine intestinală sau urinară) similare structural cu antigenele E_2 şi E_3, cu transformarea clonelor T-self (interzise) în clone active şi apariţia răspunsului citotoxic[2].

Boala este răspândită în întreaga lume. Prevalenţa este estimată la 1% din totalul cirozelor hepatice. Există agregare familială; 90% dintre pacienţi sunt femei, fără a exista o explicaţie.

Debutul este cel mai frecvent între 40 şi 60 de ani. Există cazuri asimptomatice diagnosticate cu ocazia investigării altor boli autoimune, când se decelează anticorpi antimitocondriali. Simptomul de debut este în majoritatea cazurilor pruritul, care poate precede instalarea icterului cu până la doi ani[18]. Icterul este colestatic, se însoţeşte de steatoree şi urini hipercrome. Consecinţele colestazei sunt xantoamele cutanate, malabsorbţia vitaminelor A, D, E, K cu apariţia osteoporozei şi a fracturilor pe os patologic, precum şi scăderea lentă în greutate. Se mai pot întâlni astenia fizică, ulcerul duodenal, uneori hemoragic, precum şi o pigmentare cutanată predominant la degete, membre inferioare şi periarticular. Ocazional poate apărea neuropatie periferică xantomatoasă.

Leziunile de ciroză hepatică se dezvoltă tardiv, iar carcinomul hepatocelular este rar. În 2/3 din cazuri ciroza biliară se asociază cu afecţiuni extrahepatice, frecvent de natură autoimună: colagenoze, în special sindromul *sicca* (75%), tiroidite autoimune, capilarită autoimună, glomerulonefrită membranoasă, lichen plan, colită ulcerativă.

Explorările biologice evidenţiază *icter colestatic* cu hiperbilirubinemie conjugată, adesea în jur de 2 mg% în momentul debutului clinic, fosfatază alcalină şi γ-glutamil-transpeptidază (GGT) crescute şi hipercolesterolemie. În fazele iniţiale colestaza este anicterică. *Hiper-γ-globulinemia* cu creşterea IgM şi prezenţa *anticorpilor antimitocondriali* M_2 confirmă diagnosticul. În 27% din cazuri se pot decela anticorpi antinucleari.

Ecografía abdominală elimină colestaza extrahepatică, prin evidenţierea calibrului normal al căii biliare principale şi absenţa dilataţiilor de căi biliare intrahepatice. *Biopsia*



hepatică confirmă diagnosticul. Există patru stadii histologice ale bolii: *stadiul I* se caracterizează prin leziuni ductulare de tip inflamator, *stadiul II* de proliferare ductulară şi persistenţa inflamaţiei, *stadiul III* este dominat de apariţia flbrozei, inflamaţia diminuă, iar *stadiul IV* este cel de ciroză. Cuprul este depozitat la nivelul ficatului într-o formă netoxică.

Diagnosticul pozitiv este sugerat de colestaza anicterică sau icterică precedată de prurit la o femeie de vârstă mijlocie, cu IgM crescute şi este confirmat prin prezenţa anticorpilor antimitocondriali şi eventual biopsie hepatică.

Diagnosticul diferenţial se face cu *colestaza extrahepatică, colangita sclerozantă* (anticorpii antimitocondriali sunt absenţi, colangiografia endoscopică retrogradă evidenţiază neregularităţi ale căilor biliare intrahepatice), *colestaza medicamentoasă,* reversibilă la întreruperea tratamentului, *hepatita cronică* de altă cauză, *sarcoidoza* cu granuloame hepatice.

Prognosticul şi *evoluţia* depind de forma asimptomatică sau simptomatică a bolii. Formele asimptomatice au prognostic şi evoluţie foarte variabile. Există pacienţi care nu devin niciodată simptomatici şi care au o durată de viaţă similară populaţiei generale. În alte cazuri boala evoluează progresiv. Speranţa de viaţă depăşeşte de regulă 10 ani. Principalul factor predictiv al supravieţuirii în formele simptomatice este concentraţia bilirubinei serice. Stadiul final al bolii se caracterizează prin intensificarea icterului, apariţia hipertensiunii portale şi insuficienţei hepatocelulare.

Măsurile generale de tratament cuprind aportul de trigliceride cu lanţ mediu şi vitamine liposolubile. Pruritul poate fi controlat cu colestiramină sau antihistaminice. Osteoporoza necesită preparate de calciu, vitamina D şi calcitonină.

Singurul tratament medical cu eficienţă demonstrată este acidul ursodeoxicolic administrat în doze de 10-15 mg/kc/zi[18]. Corticoterapia, D-penicilamina, azatioprina, clorambucilul, ciclosporina sau colchicina au fost abandonate datorită beneficiilor incerte pe termen lung şi efectelor adverse. Transplantul hepatic este indicat în faze avansate.

Ciroza biliară secundară

Poate apărea în evoluţia obstrucţiilor biliare cronice de cauză intrahepatică sau extrahepatică. Se apreciază că pentru apariţia cirozei este necesară prezenţa colestazei de cel puţin 6 luni.

Cauzele cirozei biliare secundare sunt intrahepatice şi extrahepatice[2]. Colangita sclerozantă primară este o cauză importantă de colestază intrahepatică şi de ciroză biliară; ciroza apare la majoritatea pacienţilor după 10 ani de evoluţie. Ciroza biliară în fibroza chistică este simptomatică doar în 3-5% din cazuri, dar colestaza şi modificările histologice de ciroză biliară focală sunt prezente la un sfert dintre pacienţi. Malformaţiile congenitale de tipul atreziei căilor biliare sunt grave.

Tabloul clinic asociază colestaza şi steatoreea cu malabsorbţie şi deficienţe ale vitaminelor liposolubile. În stadiile iniţiale tabloul clinic este cel al cauzei colestazei. Ecografía abdominală evidenţiază dilataţia căii biliare principale şi a căilor biliare intrahepatice în colestaza extrahepatică. Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă permite diagnosticul colangitei sclerozante sau al malformaţiilor de căi biliare.

Tratamentul de bază este reprezentat de îndepărtarea obstacolului sau ocolirea acestuia prin drenaj biliar sau implantare de proteză (stent). Colestaza intrahepatică este rar curabilă chirurgical. Combaterea pruritului şi a deficitelor vitaminice sunt similare



cirozei biliare primitive. Tratamentul cu acid ursodeoxicolic nu este eficient. Stadiile avansate beneficiază de transplant.

Hemocromatoza reprezintă acumularea în exces de fier în organism cu depunerea acestuia în diverse organe. Forma *genetică* este o afecţiune ereditară cu transmitere autozomal recesivă, iar forma *secundară (câştigată)* apare în cadrul unei alte boli (anemie hemolitică, anemie sideroblastică, boala hepatică alcoolică, porfiria cutanată tardivă, hemodializa cronică etc.).

Manifestările clinice apar frecvent la vârsta adultă. Femeile au un tablou clinic mai estompat datorită mecanismului fiziologic de pierdere de fier. Manifestările asociază pigmentare bronzată prin depunere de fier şi melanină la nivel cutanat, hepatomegalie cu insuficienţă hepatocelulară, diabet zaharat la aproximativ 2/3 din cazuri prin depozite pancreatice de fier, cardiomiopatie prin depozit de fier şi afectare articulară predominant pe articulaţii mici[19]. Depozitele de fier la nivelul gonadelor pot determina manifestări de hipogonadism. Diagnosticul se bazează pe confirmarea excesului de fier, prin creşterea coeficientului de saturare al transferinei peste 50% la femei şi 60% la bărbaţi, a nivelului crescut al feritinei şi sideremiei şi prin puncţia biopsie hepatică. Depistarea neinvazivă a încărcării hepatice cu fier se poate face prin tehnici imagistice de rezonanţă magnetică[20]. Riscul de hepatocarcinom este foarte mare.

Boala Wilson este o afecţiune autozomal recesivă produsă prin acumularea cuprului în organism, cu apariţia cirozei hepatice, manifestărilor neurologice (degenerare bilaterală a nucleilor bazali) şi inelului pigmentar maroniu-verzui la periferia corneei (inel Kayser-Fleisher)[2]. Tabloul clinic asociază semne de afectare hepatică (hepato- splenomegalie, insuficienţă hepatică şi în timp hipertensiune portală) şi manifestări neurologice (tulburări kinetice cu tremor, mişcări involuntare, disartrie, distonie, sindrom pseudobulbar). Hepatita acută sau cronică pot apărea în decursul evoluţiei. Depozitele oculare de cupru la nivelul limbului sclero-cornean în membrana Descemet constituie inelul Keyser-Fleischer localizat iniţial la polul superior, precum şi la nivelul cristalinului cu apariţia cataractei[21]. Alte manifestări includ afectare renală cu aminoacidurie şi litiază renală, afectare musculo-scheletală cu osteoporoză şi artrite, hemoliză intravasculară şi modificări endocrine.

Diagnosticul este susţinut de creşterea excreţiei urinare a cuprului peste 100 g/24 ore, scăderea ceruloplasminei serice sub 20 mg% şi creşterea cuprului hepatic peste 250 g/g ţesut uscat[21].

Diagnosticul pozitiv

Se bazează pe simptomele şi semnele de hipertensiune portală şi de insuficienţă hepatocelulară şi este confirmat prin explorările paraclinice.

Diagnosticul diferenţial

În stadiul compensat ciroza hepatică trebuie diferenţiată de alte afecţiuni care evoluează cu hepatomegalie şi/sau splenomegalie[2].

Hepatita cronică se caracterizează prin hepatomegalie cu marginea inferioară rotunjită şi nu ascuţită ca în ciroză; consistenţa nu este atât de dură. Prezenţa sindromului de hipertensiune portală în ciroză contribuie la diagnosticul diferenţial. Există forme intermediare care necesită biopsie sau evaluarea non-invazivă a fibrozei pentru precizarea diagnosticului.



Hepatosteatoza apare în majoritatea cazurilor la consumatorii cronici de alcool, fără splenomegalie, iar suprafaţa ficatului este regulată. Ecografic ficatul apare hiperecogen, cu contur regulat, atenuare posterioară, pseudodilataţii de tip venos. Modificările biochimice sunt minime sau absente.

Hepatita alcoolică se poate prezenta cu tablou asemănător cirozei hepatice; uneori cele două leziuni se pot asocia. Formele grave pot prezenta hipertensiune portală tranzitorie, ascită sau encefalopatie hepatică. Leucocitoza, creşterea semnificativă a aminotransferazelor, caracterul reversibil al leziunilor pledează pentru hepatita alcoolică. O parte din cazuri pot evolua către ciroză.

Cancerul hepatic se caracterizează prin hepatomegalie dură, dureroasă spontan şi la palpare, cu suprafaţa boselată. Formele primitive se asociază de regulă cu ciroza hepatică, în special virală. Alfafetoproteina este crescută în majoritatea cazurilor, cu excepţia celor incipiente. Explorările imagistice precizează diagnosticul.

Hepatomegalia de stază apare în afecţiuni însoţite de insuficienţă cardiacă dreaptă. Are consistenţă moale, este sensibilă la palpare şi prezintă reflux hepatojugular. Evoluţia este paralelă cu gradul insuficienţei cardiace. Nu se asociază cu splenomegalie.

În stadiul decompensat ciroza hepatică trebuie diferenţiată de alte cauze ale ascitei, în special de ascita neoplazică, tuberculoasă şi cea din insuficienţa cardiacă. Gradientul de albumină ser-ascită are valori sub 1,1 în formele neoplazice sau tuberculoase; examenul citologic evidenţiază celule diskariotice în multe cazuri de ascită neoplazică şi procent foarte mare de limfocite în peritonita tuberculoasă; dozarea CEA în lichid, examenul imunocitochimic, adenozindezaminaza sau PCR pentru bacilul Koch pot clarifica diagnosticul, deşi există forme la care doar laparoscopia cu biopsie peritoneală stabilesc etiologia ascitei[12].

Evoluţie. Prognostic

Ciroza hepatică este o afecţiune cronică, de regulă progresivă. Combaterea acţiunii factorului etiologic şi tratamentul aplicat pot determina regresia leziunilor hepatice, inclusiv a fibrozei recente.

Evoluţia cirozei hepatice este variabilă[2]. Există forme care rămân compensate timp îndelungat, uneori 15-20 de ani, dar şi forme care prezintă o evoluţie foarte rapidă. Supravieţuirea la 10 ani este 45-50% în ciroza compensată, iar pentru ciroza decompensată supravieţuirea medie este de 1,6 ani[22]. Există mai mulţi factori care condiţionează evoluţia şi prognosticul: etiologia, parametrii clinici (icterul, ascita, encefalopatia hepatică, dimensiunile ficatului, hipotensiunea arterială), modificările paraclinice (hipoalbuminemia, hipoprotrombinemia, creşterea creatininei serice, hiponatremia), modificările histopatologice şi răspunsul la tratament.

Etiologia cirozei hepatice condiţionează prognosticul. Ciroza alcoolică poate avea prognostic mai bun în condiţiile abstinenţei, dar în formele asociate cu hepatită acută alcoolică prognosticul depinde de rezoluţia modificărilor histopatologice acute şi de rezervele funcţionale hepatice[2]. Formele virale evoluează de regulă progresiv în absenţa tratamentului; rata de deteriorare a funcţiei hepatice este mai mare la subiecţii cu valori mari ale ALT şi AST. Cirozele hepatice virale active pot beneficia de tratament antiviral în scopul supresiei sau chiar eliminării virusului hepatitic; pentru virusul C tratamentul actual cu interferon asociat cu ribavirină, cu sau fără inhibitori de protează sau



polimerază (boceprevir sau telaprevir), este asociat cu efecte adverse uneori severe, are o rată de succes mai redusă comparativ cu pacienţii necirotici şi poate agrava insuficienţa hepatică; noi scheme terapeutice fără interferon par asociate cu rate de succes între 80-100% şi posibil toleranţă superioară[23]. Ciroza hepatică B poate beneficia, în afara terapiei cu interferon (în anumite stadii) şi de tratament cu analogi nucleo- tidici/nucleozidici, care se indică atunci când viremia este detectabilă, indiferent de valoare şi sunt în general foarte bine toleraţi; mulţi pacienţi au însă nivel nedetectabil al viremiei datorită compartimentului redus de replicare. În ciroza biliară evoluţia este dominată de prezenţa colestazei; hipertensiunea portală şi insuficienţa hepatică apar tardiv, dar sunt ireversibile.

Ascita refractară, encefalopatia şi icterul persistent agravează prognosticul. Prezenţa encefalopatiei are semnificaţie prognostică mai gravă dacă se datorează insuficienţei hepatice şi mai puţin gravă în formele datorate anastomozelor porto-cave importante. Icterul hepatocelular persistent are prognostic nefavorabil, dar în ciroza biliară icterul poate persista ani de zile. Hemoragia variceală este asociată cu rate de mortalitate imediată de până la 25%.

Gradul insuficienţei hepatocelulare este principalul factor prognostic. Formele hipertrofice, cu ficat mare, asociate de regulă cu rezerve funcţionale mai mari, au prognostic mai bun. Prezenţa hipoprotrombinemiei, hipoalbuminemiei sub 2,5 g% (ambele indicatoare ale insuficienţei hepatice) sau a hiponatremiei nedatorate tratamentului diuretic constituie factori de prognostic nefavorabil.

Pentru cuantificarea prognosticului au fost elaborate mai multe sisteme de clasificare. Cele mai cunoscute sunt clasificările *Child-Pugh* şi *Child-Turcotte* (tabelul 16.3)[1, 13].

Tabelul 16.3. Clasificarea Child - Pugh - Turcotte

Parametri	**1 punct**	**2 puncte**	**3 puncte**
Bilirubina serică	<2 mg%	2-3 mg%	>3 mg%
Albuminemia	>3,5 g%	2,8-3,5 g%	<2,8 g%
Ascita	absentă	moderată	importantă
Encefalopatia	absentă	moderată	comă
Indice protrombină	>70% (INR <1.8)	40-70% (INR 1.8-2.3)	<40% (INR >2.3)

Clasa Child A: 5-6 pct., clasa B: 7-9 pct., clasa C: >10 pct.

Utilizarea scorului Child permite în cele mai multe cazuri aprecierea prognosticului şi evaluarea riscului de deces la o lună, 3, 6, 12, 24 şi 36 de luni[24], dar nu este lipsită de neajunsuri. Aprecierea encefalopatiei şi ascitei este subiectivă; există diferenţe uneori semnificative de mortalitate în acelaşi grup. Valorile bilirubinemiei sunt influenţate de tratamentul cu acid ursodeoxicolic şi sunt mai mari la pacienţii cu formă colestatică de boală (ciroză biliară sau unele forme alcoolice) independent de gradul insuficienţei hepatice; indicele de protrombină este la rândul său dependent de sensibilitatea reactivului de tromboplastină utilizat, iar valoarea albuminemiei poate fi influenţată de administrarea de albumină umană. Prezenţa insuficienţei renale, evidenţiată prin creşterea creatininei serice, agravează prognosticul. Din acest motiv au fost propuse, fără a fi universal acceptate, scoruri Child modificate care utilizează creatinina serică



cu valori cut-off de 1,3 sau 1,3 şi 1,8, constatându-se o creştere a acurateţei prognostice[25, 26]. Pentru eliminarea acestor neajunsuri şi corecta stratificare a pacienţilor propuşi pentru transplantul hepatic a fost introdus scorul MELD (Model End-stage Liver Disease). Acest scor este calculat după formula MELD = 9,57 Ln (creatinină mg/dl) + 3,78 Ln (bilirubină mg/dl) + 11,2 Ln (INR) + 6,43[27], unde Ln semnifică logaritm natural, valorile creatininei şi bilirubinei sunt introduse rotunjit, iar valoarea maximă a creatininei este considerată 4. Mortalitatea estimată la 3 luni este de 1,9% pentru valori sub 9, de 6% pentru valori între 10-19, de 19,6% pentru valori între 20-29, 52,6% pentru valori între 30-39 şi 71,3% pentru pacienţii cu valori peste 40[28]. Acest scor include şi nivelul creatininei serice care reprezintă un important parametru legat de riscul vital în ciroză, dar nu include prezenţa şi severitatea encefalopatiei hepatice, ascita sau hiponatremia, toţi trei fiind factori importanţi care influenţează supravieţuirea[24]. Numeroase studii au evidenţiat similitudinea între Scorul Child şi MELD pentru estimarea supravieţuirii. În mod practic scorul MELD nu poate estima corect probabilitatea de supravieţuire peste un an[24] şi este utilizat mai ales pentru stratificarea pacienţilor aflaţi pe listele de aşteptare pentru transplant. Pacienţii cu ciroză internaţi în unităţile de terapie intensivă pot fi evaluaţi prognostic şi prin scorurile generale utilizate la pacienţii critici (APACHE, OSF = Organ System Failure, SOFA = Sequential Organ Failure Assesment) comparabile cu scorul MELD, evaluarea Child clasică este inferioară probabil datorită neincluderii valorii creatininei serice[29].

Tratamentul cirozei hepatice necomplicate

Măsuri generale

Repausul la pat este necesar în special în faza decompensată, contribuie la îmbunătăţirea funcţiei hepatice. Mulţi autori recomandă repaus la pat o oră postprandial, măsură ce îmbunătăţeşte digestia şi absorbţia alimentelor[5].

Măsurile dietetice sunt foarte importante. Aportul caloric minim necesar pentru majoritatea pacienţilor este de 2000 calorii zilnic, din care 40-50% glucide, 20% lipide şi 30-40% proteine (0,8-1,2 g proteine/kgc)[5]. În ciroza alcoolică sau în formele ce asociază malnutriţia necesarul caloric şi proteic este mai mare. Poate fi necesară suplimentarea dietei cu vitamine, în special din grupul B şi acid folic, ca şi electroliţi, Zn, Seleniu. Un număr de 3-5 mese/zi este recomandat, mesele mai frecvente favorizează toleranţa digestivă. Alcoolul este interzis în toate formele etiologice. Cantitatea de sare zilnică trebuie redusă la 7-8 g chiar în absenţa ascitei[1]; apariţia acesteia impune dieta hiposodată, de aproximativ 2 g/zi, iar în caz de encefalopatie regimul recomandat este hipoproteic.

Activitatea fizică moderată este necesară în cazurile mai puţin avansate de ciroză hepatică pentru efectul anabolizant şi de prevenţie a atrofiei musculare şi osteopatiei hepatice; efectul psihologic asupra pacientului este de asemenea semnificativ. Consilierea psihologică poate fi necesară.

Tratamentul etiologic

Întreruperea consumului de alcool poate încetini sau chiar opri evoluţia leziunilor hepatice. Abstinenţa poate îmbunătăţi şi statusul nutriţional al foştilor alcoolici.

Tratamentul antiviral cu interferon poate fi indicat doar în forme compensate, aflate în clasa A *Child*, de ciroză hepatică cu virus B sau C. Analogii nucleozi-



dici/nucleotidici pot fi recomandaţi chiar în ciroza B decompensată, cu condiţia folosirii unor medicamente cu rată redusă a rezistenţei; entecavir şi tenofovir constituie agenţii terapeutici de elecţie[30]. Există studii avansate cu scheme terapeutice fără interferon în hepatita C[23] care ar putea produce efecte favorabile în ciroza C decompensată.

Formele metabolice de ciroză hepatică beneficiază de tratament specific fiecărei afecţiuni. Pacienţii cu hemocromatoză pot fi trataţi prin venesecţii repetate săptămânal sau chelatori de fier de tipul desferioxaminei; administrarea prelungită şi reacţiile adverse limitează utilizarea acesteia din urmă la pacienţii cu anemie sau insuficienţă cardiacă la care venesecţia este riscantă[31]. În boala Wilson se administrează D- penicilamină în doză iniţială de 900-1200 mg/zi minim 6 luni până la normalizarea depozitelor de cupru, cu tratament de întreţinere 600-900 mg/zi aproape permanent[31].

Tratamentul patogenic

Vizează încetinirea sau oprirea progresiei fibrozei. Beneficiile pot apărea în stadiile incipiente ale cirozei hepatice. Principalele mecanisme vizate sunt reducerea inflamaţiei hepatice şi a răspunsului imun, alterarea căilor de semnalizare intracelulară, reducerea sintezei matricei extracelulare, creşterea degradării fibrelor colagene sau apoptoza celulelor stelate[22]. Au fost încercate mai multe medicamente cu efect antifibrotic: colchicina, corticosteroizii, IL-10, rosiglitazona, antioxidanţi (derivaţi de fosfatidilcolină, silimarină şi silibinum, vitamina E, S-adenozilmetionină), acid ursodeoxicolic, pentoxifilina[1, 5]. Efectul antifibrotic este însă greu de documentat sau limitat în anumite situaţii (corticosteroizii în principal pentru hepatita acută alcoolică, acidul ursodeoxicolic pentru ciroza biliară primitivă).

Profilaxia infecţiilor

Pacienţii cu ciroză hepatică au adesea un status imun deficitar, ceea ce favorizează infecţiile bacteriene (mai ales respiratorii, urinare) sau virale. Vaccinarea antigripală poate fi recomandată, deşi nu există un consens la ora actuală. Vaccinarea contra virusului hepatitic A şi B este obligatorie, datorită riscului de hepatită fulminantă, în special dacă rezervele funcţionale hepatice sunt reduse[32]; vaccinarea B nu se indică la pacienţii cu ciroză hepatică B.

Tratamentul insuficienţei hepatice cronice

Măsurile generale privind repausul la pat şi dieta sunt esenţiale. Factorii precipitanţi ai insuficienţei hepatice (hemoragiile gastrointestinale, infecţiile, anemia, dezechilibrele hidroelectrolitice induse de diuretice, vărsături sau diaree) trebuie identificaţi şi corectaţi. Se pot administra suplimente de vitamine şi minerale. Diverse hepatoprotectoare sunt utilizate pe scară largă, deşi nu există foarte multe studii privind influenţa lor asupra mortalităţii[1, 5].

Tratamentul hipertensiunii portale presupune administrarea de beta-blocante (propranolol 40 mg x 2/zi, se poate creşte până la 80 mg x 2/zi) sau mononitraţi (isosorbidmononitrat 20 mg x 2/zi) pentru profilaxia hemoragiei variceale, care constituie principala consecinţă cu risc vital[13, 33, 34].

Tratamentul ascitei presupune repaus la pat, restricţie sodată şi administrare de diuretice. Tratamentul diuretic de regulă asociază diuretice antialdosteronice de tipul spironolactonei cu diuretice de ansă de tipul furosemidului, în doze proporţionale de 100 mg/40 mg (doze la care tulburările hidroelectrolitice au cel mai mic risc de apariţie) care se cresc la o săptămână până la maxim 400/160 mg[15, 16, 35, 36]. Pacienţii la prima



decompensare pot fi trataţi doar cu spironolactonă. Eficacitatea se apreciază prin scăderea ponderală de maxim 0,5 kg zilnic la pacienţii fără edeme şi de maxim 1 kg/zi pentru cei cu edeme; scăderea ponderală mai rapidă are risc de hipovolemie. Pacienţii care nu răspund la diuretice, care prezintă tulburări hidroelectrolitice sau encefalopatie sunt consideraţi a avea ascită refractară[36]; criteriile de definire sunt: ascită grad 2 sau 3 care nu se reduce la ascită de grad 1, ascita care nu răspunde la terapia cu doze maxime de spironolactonă 400 mg + furosemid 160 mg, sau reapariţia ascitei sub tratament medicamentos la maxim o lună după evacuare iniţială[12]. Pacienţii cu ascită refractară necesită paracenteze repetate sub 5 litri (asociate eventual cu administrare intravenoasă de soluţii macromoleculare de tipul dextran) sau masive (peste 5 litri) asociate obligatoriu cu administrare intravenoasă de albumină umană desodată 8-10 g/l ascită evacuat, pentru a preveni hipovolemia cu rebound sau risc de sindrom hepatorenal. Utilizarea TIPS amplasat sub ghidaj fluoroscopic sau a şuntului peritoneo-venos Le Veen poate constitui o alternativă în ascita refractară; ultima variantă se asociază cu riscuri postoperatorii semnificative[37].

Intervenţiile chirurgicale şi medicamentele în ciroza hepatică

La pacienţii cu ciroză hepatică trebuie evitate pe cât posibil intervenţiile chirurgicale, datorită riscurilor majore. Toxicitatea anestezicelor, stresul operator, solicitarea metabolică hepatică datorită catabolismului produşilor din zona operată, fragilitatea vasculară sunt factori de risc majori[2]. Intervenţiile în sfera supramezocolică sunt în mod deosebit riscante, iar prezenţa circulaţiei colaterale măreşte dificultatea actului operator. Riscul este destul de bine corelat cu scorul *Child*. Intervenţiile chirurgicale pot determina apariţia ascitei.

Tratamentul medicamentos al altor afecţiuni asociate trebuie adaptat gradului insuficienţei hepatice. Multe medicamente sunt metabolizate la nivel hepatic, astfel este necesară reducerea dozelor. Drogurile hepatotoxice trebuie evitate. Sedativele pot precipita coma hepatică; în cazul în care sunt absolut necesare, se preferă fenobarbitalul şi oxazepamul care se elimină predominant renal.

Transplantul hepatic în ciroză

Epoca transplantului hepatic a fost deschisă în 1963 odată cu prima grefa hepatică efectuată la om de către Starzl[38]. Numărul şi rezultatele operaţiilor de transplant au cunoscut o creştere continuă, deşi numărul redus de donatori reprezintă încă un impediment major.

Ciroza hepatică constituie la ora actuală indicaţia cea mai frecventă de transplant hepatic. Majoritatea formelor etiologice beneficiază de această posibilitate terapeutică. Consensul actual este de indicaţie precoce a evaluării pentru transplant în ideea câştigării de timp suficient pentru găsirea unui donator compatibil[38]. Stratificarea pacienţilor pe listele de transplant se face cu ajutorul scorului MELD.

Contraindicaţiile absolute ale transplantului hepatic sunt[38]: infecţiile active cu sepsis, infecţia HIV necontrolată sau SIDA, prezenţa unei boli cardiace sau pulmonare avansate, cancerele extrahepatice şi extrabiliare şi imposibilitatea socială, fizică sau psihică de a tolera procedura. Contraindicaţiile relative sunt: vârsta avansată, tromboza portală, afecţiunile renale însoţite de insuficienţă renală, şunturile portocave sau intervenţiile hepatobiliare majore efectuate recent. Pacienţii necesită spitalizare pre- şi postoperatorie şi tratament imunosupresor pentru prevenirea rejectului.



Complicaţiile cirozei hepatice

Hemoragia digestivă superioară

Reprezintă una dintre cele mai grave complicaţii ale cirozei hepatice[39]. Poate surveni în orice moment evolutiv al cirozei, uneori ca modalitate de debut aparent. Poate apărea prin ruptura de varice eso-gastrice, din gastropatia portal-hipertensivă sau din ulcere gastrice sau duodenale.

Hemoragia de origine variceală reprezintă 1/3 din totalul hemoragiilor digestive severe, cu mortalitate de 20%[40]. Varicele esofagiene şi gastrice sunt sursa cea mai frecventă de sângerare, dar ocazional pot apărea sângerări şi la nivelul anastomozelor porto- cave din duoden sau rect. Riscul sângerării variceale este corelat cu mai mulţi factori: dimensiunile varicelor, coloraţia albastră, prezenţa semnelor roşii *(red color sign)*, a mărcilor roşii *(red wales marking)* şi a punctelor roşii ca cireaşa *(cherry red spots)*, precum şi prezenţa eroziunilor[2]. Insuficienţa hepatică cu icter sau ascita sunt alţi factori de risc. Frecvenţa sângerărilor este mai mare în primii doi ani de la diagnosticul cirozei şi în primul an de la evidenţierea varicelor.

Tabloul clinic asociază semnele de anemie acută hemoragică şi semnele de exteriorizare. Hemoragiile variceale sunt de obicei mai abundente, cu hematemeză adesea repetitivă urmată de melenă sau hematochezie, fără dureri abdominale. Diagnosticul poate fi confirmat prin tuşeu rectal, aspiraţie naso-gastrică (riscantă datorită traumatismului local) sau endoscopie digestivă superioară. Biologic este prezentă scăderea Hb şi Ht, numărul de leucocite şi trombocite este variabil în funcţie de prezenţa hipersplenismului hematologic, uneori poate fi prezentă insuficienţa renală acută funcţională şi hiperglicemie reacţională.

Tratamentul cuprinde patru obiective: reechilibrarea volemică, prevenirea infecţiilor şi encefalopatiei prin administrarea de antibiotice cu spectru larg, chinolone sau lactuloză, oprirea hemoragiei şi prevenirea recidivelor. Oprirea hemoragiei poate utiliza metode farmacologice, endoscopice sau chirurgicale[41]. Peste 60% din hemoragii se opresc spontan, dar resângerarea este posibilă. Se pot utiliza pentru oprirea hemoragiei vasopresina 0,4 g/min în perfuzie iv asociată cu nitroglicerină 40 g/min, octreotid 50 g în bolus, urmate de 50 g/oră iv sau terlipresină 1 mg la 6 ore. Sonda *Sengstaken- Blakemore* poate fi utilizată pentru oprirea temporară a hemoragiei.

Metodele endoscopice de oprire a hemoragiei includ ligatura cu benzi elastice a varicelor esofagiene, precum şi scleroterapia varicelor cu polidecanol, moruat de sodiu, etanolamină oleat (mai puţin folosită actual). Tehnicile endoscopice de hemostază reprezintă metodele terapeutice de elecţie la ora actuală[42], având o eficacitate de peste 90%.

Metodele chirurgicale sunt o alternativă în caz de eşec al procedeelor anterioare. Şunturile porto-cave de urgenţă, decompresiunea esofagiană sau plasarea de clipsuri sunt grevate de mortalitate crescută şi de agravarea insuficienţei hepatice. Encefalopatia hepatică este agravată în cazul şunturilor porto-cave. O posibilitate terapeutică mai puţin riscantă este TIPS (şunt porto-sistemic transjugular intrahepatic), cu eficienţă de 90-95% în cazul echipelor experimentate.

Tratamentul profilactic al resângerării este esenţial deoarece riscul recidivei este de aproximativ 50% pe an. Se pot utiliza beta-blocante (propranololul este cel mai utilizat; administrarea se face în doze de 40-160 mg/zi care scad frecvenţa cardiacă cu 25%), mononitraţi, endoscopia sau metode chirurgicale; asocierea beta-blocante + mononitraţi poate fi uneori utilă[43].



Intervenţiile chirurgicale profilactice sunt reprezentate de şunturile porto-cave şi metodele de deconexiune esogastrică. Scad riscul de resângerare, dar nu îmbunătăţesc mortalitatea. Şunturile pot accentua encefalopatia. Sunt contraindicate în clasa *Child* C.

Hemoragia din varicele gastrice reprezintă o complicaţie mai rară, dar redutabilă datorită dificultăţilor de tratament[44]. Varicele gastrice situate pe mica curbură în continuarea celor esofagiene pot beneficia de ligaturare endoscopică; varicele localizate pe marea curbură sau cele izolate necesită cel mai frecvent obliterare cu cianoacrilat sau chiar TIPS[41, 33].

În 30-50% din cazuri hemoragiile digestive superioare ale pacienţilor cu ciroză hepatică provin din alte surse decât varicele esofagiene[2]. Sângerările datorate gastropatiei portal-hipertensive sunt de regulă puţin abundente. Scăderea presiunii portale este tratamentul de elecţie. Hemoragiile de alte cauze pot proveni de la nivelul unui ulcer gastric sau duodenal, din ulcere de stres, leziuni de esofagită sau sindrom *Mallory-Weiss* la alcoolici. Tratamentul necesită endoscopie cu injectare de adrenalină 1/10.000, coagulare sau clipsuri hemostatice, asociat cu inhibitori ai pompei de protoni în perfuzie intravenoasă continuă în primele 72 de ore[45].

Encefalopatia hepatică

Cuprinde un ansamblu de manifestări neuropsihice apărute în evoluţia unor boli hepatice acute sau cronice apărute prin perturbarea difuză a metabolismului cerebral ca urmare a metabolizării insuficiente (insuficienţă hepatică) sau ocolirii ficatului de către produşi toxici azotaţi de origine intestinală. Alterările metabolice difuze la nivelul sistemului nervos central se produc prin pătrunderea unei substanţe toxice de natură azotată în circulaţia sistemică şi la nivel cerebral, cu efect toxic celular sau prin perturbarea echilibrului local între neuromediatorii excitatori şi cei inhibitori cu predominanţa *neuroinhibiţiei cerebrale,* precum şi prin perturbarea metabolismului general şi local.

Primul factor incriminat în patogeneza encefalopatiei hepatice a fost amoniacul. Acesta este metabolizat hepatic în mod normal prin ciclul ureogenetic (Krebs-Henselheit) în uree, precum şi prin aminarea cetoacizilor la nivelul sistemului nervos central până la glutamină. Predominanţa celei de-a doua căi de metabolizare determină reducerea acidului glutamic la nivel cerebral, neurotransmiţător cu efect stimulator, precum şi acumularea astrocitară de glutamină cu efect edematos, de captare redusă a acidului glutamic şi GABA, de scădere a transportului şi metabolismului cerebral al aminoacizilor.

Alt mecanism incriminează rolul metioninei şi al produşilor săi de metabolism intestinal, mercaptanii, formaţi prin acţiunea florei de putrefacţie (în mod normal metabolizaţi de ficat). Fenolii şi acizii graşi cu lanţ scurt pot avea de asemenea un rol în encefalopatie. Aminoacizii alifatici sau ramificaţi (valina, leucina, izoleucina şi acidul glutamic) au concentraţii reduse la nivelul SNC şi în paralel creşte concentraţia aminoacizilor aromatici. Se pot adăuga alcaloza, hipokaliemia şi hipercatabolismul. Perturbările metabolismului glucidic şi lipidic sunt frecvente la pacienţii cu boli hepatice acute sau cronice. Hipoglicemia poate fi severă în insuficienţa hepatică fulminantă şi poate contribui la apariţia comei.

Caracteristica fundamentală a encefalopatiei hepatice este neuroinhibiţia cerebrală produsă prin alterarea echilibrului normal între neurotransmisia excitatorie şi cea inhibitorie, cu predominanţa acesteia din urmă[2]. Principalul sistem neuroinhibitor este cel



mediat de acidul gama-amino-butiric (GABA), format din acidul glutamic (neurotransmiţător stimulator); concentraţia acidului glutamic scade datorită defectului de captare astroglială NH3-dependent şi transformării în glutamină. Intensificarea activităţii sistemului GABA- ergic poate rezulta din creşterea nivelului GABA la nivelul SNC sau din creşterea numărului sau afinităţii receptorilor pentru GABA, strâns legaţi de neurodeprimantele de tipul benzodiazepinelor sau barbituricelor[2]. A fost notată o acumulare de substanţe cerebrale cu afinitate pentru receptorii benzodiazepinici în insuficienţa hepatică (benzodiazepine endogene).

Elaborarea de falşi neurotransmiţători la nivel intestinal reprezintă un alt mecanism patogenic. Un exemplu este octapamina, formată din tirozină sub acţiunea florei bacteriene colonice care se poate substitui neurotransmisiei noradrenergice la nivelul SNC.

Creşterea neurotransmisiei inhibitorii de tip serotoninergic constituie o altă ipoteză. Serotonina se sintetizează din triptofan, concentraţia acestuia la nivel cerebral este crescută la pacienţii cu encefalopatie. Neurotransmisia noradrenergică şi dopaminergică sunt reduse.

Simptomele şi semnele clinice de encefalopatie hepatică includ *alterări ale conştienţei:* apatie, confuzie, stupoare, obnubilare, tulburări psihiatrice; *modificări de personalitate:* iritabilitate, comportament juvenil, euforie, dezinteres familial; *perturbări intelectuale:* scris deformat, apraxie construcţională, propoziţii scurte, comportament inadecvat; *tulburări senzitivo-motorii şi ale reflexelor:* asterixis, amauroză tranzitorie, hipertonie extrapiramidală, hipotonie în comă, ROT accentuate, Babinski bilateral tardiv şi *perturbări vegetative:* hipersomnie, inversare ritm somn-veghe, hiperventilaţie, hiperpirexie centrală.

Un semn destul de caracteristic pentru encefalopatia hepatică este asterixisul (flapping-tremor). Acesta constă din mişcări bruşte, sacadate, bilaterale, de flexie-extensie în articulaţiile metacarpofalangiene, cu apariţie la câteva secunde. Se poate întâlni şi în encefalopatia uremică, insuficienţa respiratorie sau cardiacă gravă.

Sub raport evolutiv se descriu forma acută şi, respectiv cea cronică de encefalopatie. Forma acută poate apărea la pacienţii cu insuficienţă hepatică fulminantă sau în formele severe, adesea terminale, de ciroză hepatică, cu ascită şi icter intens. Manifestările de encefalopatie se instalează rapid, uneori fără un factor precipitant aparent. Forma cronică are evoluţie progresivă şi caracter fluctuant, adesea legat de aportul alimentar de proteine; uneori manifestările clinice sunt persistente, ceea ce indică instalarea unor leziuni cerebrale ireversibile. O formă particulară descrisă la pacienţii cu anastomoze porto-sistemice chirurgicale este encefalopatia cu manifestări acute psihiatrice de tip schizofrenic, paranoid sau hipomaniacal.

Instalarea tabloului de encefalopatie este facilitată de acţiunea unor factori precipitant:

- *depleţia hidroelectrolitică:* exces de diuretice, diaree, vărsături, paracenteză masivă;
- *infecţii:* respiratorii, urinare, peritonită bacteriană spontană;
- *hemoragia digestivă superioară;*
- *administrarea de toxice hepatice şi cerebrale:* alcool, barbiturice, paracetamol, benzodiazepine, morfină;
- *constipaţie,* mai rar *aport proteic alimentar excesiv.*



Aceştia intervin prin deprimarea funcţiei hepatice sau cerebrale, creşterea fluxului prin anastomozele porto-sistemice sau aport azotat crescut în intestin.

Există forme latente de encefalopatie, fără acuze subiective ale pacientului, fără modificări EEG sau semne obiective, cel mai frecvent sesizate de către anturaj, care pun probleme pentru abilitatea de a conduce sau de a munci. Formele manifeste se pot clasifica în 4 grade conform clasificării West-Haven:

- *gradul I:* confuzie, depresie, disartrie, inversarea ritmului nictemeral, modificări psihometrice, modificări de dispoziţie şi comportament;
- *gradul II:* obnubilare, comportament inadecvat, letargie, bradilalie, amnezie, somnolenţă, asterixis, hipertonie-semnul roţii dinţate, hiperreflexie;
- *gradul III:* somnolenţă, inabilitatea de a efectua activităţi mentale, dezorientare temporo-spaţială, confuzie marcată, asterixis, hipertonie şi hiperreflexie;
- *gradul IV:* comă, hiporeflexie osteotendinoasă, hipotonie musculară, asterixis dispărut, hiperventilaţie, febră prin mecanism central.

Diagnosticul pozitiv este susţinut în principal pe baza datelor clinice. Teste psihometrice variate pot fi utile: testul conexiunii numerice (Reitan) sau analiza variaţiilor scrisului, testul frecvenţei flash-urilor (frecvenţa la care flash-urile repetitive sunt percepute separate - în encefalopatie frecvenţa este de sub 39/min, la sănătoşi fiind peste 42). EEG arată aspect lent al activităţii cerebrale, iar măsurarea potenţialelor evocate vizuale sau auditive reflectă activitatea cerebrală încetinită sau perturbată calitativ. CT sau IRM sunt utile pentru diagnosticul diferenţial şi pot arăta atrofie cerebrală sau edem; spectroscopia IRM poate evidenţia reducerea mioinozitolului cerebral. Amoniacul arterial sau respirator sunt adesea crescute, dar nu se corelează cu severitatea encefalopatiei.

Diagnosticul diferenţial include encefalopatia alcoolică, inclusiv delirium tremens, manifestările neurologice din boala Wilson, manifestările de hiponatremie sau tulburări psihiatrice.

Evoluţia şi prognosticul sunt dependente în primul rând de gradul de alterare a funcţiei hepatice; formele rezultate predominant prin Şunturi porto-sistemice au în general un prognostic mai bun. Majoritatea pacienţilor cu forme cronice pot fi amelioraţi pe termen scurt.

Obiectivele terapiei pacienţilor cu encefalopatie hepatică sunt reducerea aportului de proteine către ficat, combaterea toxicităţii cerebrale a NH3, susţinerea funcţiei hepatice, combaterea factorilor precipitant[2].

Reducerea aportului de proteine alimentare reprezintă măsura dietetică esenţială în encefalopatia hepatică[2]. În formele acute de encefalopatie este indicată interzicerea completă a aportului de proteine alimentare, aportul caloric este furnizat prin intermediul glucidelor şi lipidelor. În perioada de recuperare pot fi permise 20 g proteine la două zile. Formele cronice cu encefalopatie uşoară sau moderată pot beneficia de regim hipoproteic de aproximativ 50 g zilnic, cel puţin pe termen scurt. Proteinele vegetale sunt preferate.

Utilizarea antibioticelor în encefalopatia hepatică determină inhibarea florei intestinale amoniogene. Rifaximina este un antibiotic neabsorbabil ce poate fi utilizat cu succes în doze de 1200 mg/zi. Metronidazolul, 200 mg de patru ori pe zi, este o alternativă pe perioade scurte; neomicina în doze de 4 g/zi constituia anterior tratamenul de



elecţie datorită absorbţiei mai reduse; posibilitatea efectelor nefrotoxice, ototoxice şi de blocaj neuromuscular au redus mult utilizarea acesteia numai pe perioade scurte. Se mai pot utiliza ciprofloxacina sau vancomicina. Administrarea de probiotice poate constitui o alternativă.

Administrarea de dizaharide sintetice determină dezvoltarea florei non-amoniogene, stimularea tranzitului, facilitarea eliminării azotului fecal şi reducerea pH-ului fecal cu favorizarea formării de NH4+. Eficacitatea este inferioară rifaximinei. Se pot utiliza lactuloza (10-30 ml de 3 ori pe zi), lactitol sau chiar lactoză. Evacuarea colonului se poate realiza prin administrarea de purgative sau clisme şi reprezintă o măsură terapeutică utilă în formele severe de encefalopatie. Tratamentul factorilor precipitanţi este obligatoriu. Paracenteza masivă de peste 5 litri trebuie evitată la pacienţii cu ciroză hepatică, mai ales dacă insuficienţa hepatică este severă.

Modularea neurotransmisiei cerebrale poate utiliza levodopa, bromocriptina (agonişti dopaminergici) şi flumazenilul (antagonist al receptorilor benzodiazepinici cu efecte favorabile tranzitor).

Administrarea de aminoacizi cu lanţ ramificat are efect controversat, deşi administrarea de L-ornitină-L-aspartic 18 g/zi sau arginină-sorbitol a fost urmată de ameliorare clinică.

Obliterarea şunturilor porto-sistemice este indicată în formele de encefalopatie secundare anastomozelor chirurgicale efectuate pentru tratamentul hemoragiilor variceale. Intervenţia de obliterare trebuie precedată de procedee de deconexiune esogastrică pentru a preveni resângerarea varicelor esofagiene. Metodele de suport hepatic temporar pot fi utilizate în insuficienţa hepatică fulminantă. Transplantul hepatic reprezintă metoda ideală de tratament.

Complicaţiile renale

Perturbările circulatorii intrarenale sunt întâlnite la un mare număr de pacienţi cu ciroză hepatică. Cele mai semnificative sunt reducerea fluxului plasmatic renal şi a filtratului glomerular la majoritatea cazurilor cu ascită, precum şi redistribuirea fluxului plasmatic din corticală spre medulară. Accentuarea modificărilor conduce la forma extremă a perturbărilor, sindromul hepatorenal.

Sindromul hepatorenal este o formă funcţională de insuficienţă renală apărută la pacienţii cu boli hepatice cronice, insuficienţă hepatică severă şi hipertensiune portală. Nu există semne clinice sau morfologice ale altor cauze de insuficienţă renală, iar aspectul histologic renal este normal[14].

Criteriile pentru diagnosticul sindromului hepatorenal în ciroză sunt reprezentate de[14]: ciroză cu ascită, creatinină serică peste 1,5 mg/dl, absenţa şocului, a hipovolemiei (lipsa îmbunătăţirii funcţiei renale după oprirea diureticelor minim 2 zile şi administrarea intravenoasă de albumină 1 g/kg/zi maximum 100 g/zi, absenţa tratamentului recent cu medicamente nefrotoxice, absenţa unei boli renale (proteinurie sub 0,5 g/zi, sub 50 hematii/câmp, ecografie renală normală).

Au fost diferenţiate 2 tipuri de sindrom hepatorenal[14]. Tipul I sau rapid progresiv se caracterizează prin creşterea rapidă a creatininei peste 2,5 mg/dl. Tipul II se asociază cu ascită refractară cu creştere progresivă a retenţiei azotate; poate evolua în timp spre tipul I.



Patogeneza sindromului hepato-renal este explicată prin modificările circulatorii din ciroză[2]. Vasodilataţia splanhnică determină reducerea volumului circulant efectiv şi a tensiunii arteriale medii. Consecinţa este activarea sistemului simpatic şi a sistemului renin-angiotensină-aldosteron cu vasoconstricţie renală şi dereglarea echilibrului vaso- activ renal, cu sensibilitate crescută la variaţiile tensiunii arteriale. Se asociază cardiomiopatia cirotică cu alterarea răspunsului cordului la vasodilataţie, precum şi creşterea sintezei de mediatori vasoactivi, cu alterarea fluxului plasmatic renal sau circulaţiei glomerulare. Sunt implicaţi mai mulţi factori printre care endotelina-1, tromboxanul A2, cisteinil-leucotriene. Cel mai important factor de risc pentru apariţia sindromului hepatorenal este infecţia şi în special peritonita bacteriană spontană.

Criteriile adiţionale de diagnostic sunt inconstante şi includ oligoanurie sub 500 ml/zi, Na^+ urinar sub 10 mEq/zi, osmolaritate urinară mai mare decât cea plasmatică, Na^+ seric sub 130 mEq/l.

Prognosticul este nefavorabil în tipul I cu supravieţuirea mediană de o lună.

Tratamentul trebuie început cât mai precoce. Trebuie evitate excesul de fluide şi administrarea diureticelor antialdosteronice. Orice infecţie trebuie identificată şi tratată. Pacienţii cu ascită voluminoasă pot beneficia de paracenteză de volum mare asociată cu administrarea intravenoasă de albumină.

Cele mai eficiente metode de tratament rămân administrarea de substanţe vasoconstrictoare de tipul analogilor de vasopresină[14]. Cel mai studiat rămâne terlipressina care determină vasoconstricţia patului vascular splanhnic şi creşterea tensiunii arteriale, fiind eficientă în 40-50% din cazuri. Se utilizează doze de 1-2 mg la 4-6 ore cu scăderea progresivă a creatininei serice până la 1-1,2 mg%, după aproximativ 2 săptămâni. Se poate asocia cu administrarea intravenoasă de albumină 1 g/kg în prima zi urmată de 40 g/zi. Au mai fost studiaţi noradrenalina şi midodrine (agonist al receptorilor alfal-adrenergici) asociate cu octreotide şi albumină.

Există unele studii privind prevenţia sindromului hepato-renal prin administrare de pentoxifilin sau norfloxacin la pacienţii cu peritonită bacteriană spontană.

Formele non-responsive pot beneficia de alte modalităţi terapeutice. TIPS este util în special în ascita refractară asociată tipului II de sindrom hepatorenal, iar hemodializa şi metodele de suport hepatic temporar pot fi utile în tipul I. Transplantul hepatic este tratamentul de elecţie, există însă probleme de găsire rapidă a unui donator pentru tipul I, iar mortalitatea postoperatorie este crescută.

La pacienţii cu ciroză poate apărea şi insuficienţa renală prin mecanism nefrotoxic, datorată aminoglicozidelor, ciclosporinei sau antiinflamatoarelor nesteroidiene, care trebuie evitate. La o parte din pacienţii cirotici, în special alcoolici, au fost observate modificări structurale glomerulare, cunoscute ca “glomeruloscleroza cirotică”, de regulă asimptomatică.

Tulburările hidroelectrolitice se pot datora tratamentului diuretic, dar şi perturbărilor funcţionale renale. *Hiponatremia* poate fi datorată unei retenţii hidrice superioare celei saline (mecanism diluţional), dar şi administrării exagerate de diuretice de ansă; este de regulă bine tolerată. Cazurile sub 120 mEq/l determină fenomene de intoxicaţie cu apă la nivel cerebral prin edem celular; se manifestă prin apatie, letargie, greaţă sau vărsături, cefalee. Tratamentul necesită restricţie hidrică, întreruperea tratamentului diuretic şi uneori administrarea de soluţii saline hipertone[14]. Apariţia vaptanilor (blocanţi



ai receptorilor 2 ai vasopresinei) a marcat un progres semnificativ; tolvaptan a fost aprobat de FDA în hiponatremia hipervolemică, iar conivaptan în administrare intravenoasă pe durată scurtă[14]. Există la ora actuală şi studii cu satavaptan în ascita refractară. *Hipokaliemia* se datorează tratamentului cu diuretice de ansă; poate precipita encefalopatia şi coma hepatică. Corecţia se face prin întreruperea administrării diureticului de ansă şi aport de potasiu (alimente bogate în potasiu sau preparate medicamentoase). *Hiperkaliemia* este mai rară, dar necesită oprirea diureticului antialdosteronic; poate fi potenţată de instalarea sindromului hepatorenal.

Peritonita bacteriană spontană reprezintă suprainfecţia ascitei datorită colonizării cu germeni intestinali prin permeaţie bacteriană. Infecţia este monomicrobiană şi se manifestă prin dureri abdominale difuze, greaţă, vărsături, diaree, sindrom febril, semne clinice de peritonism; encefalopatia şi sindromul hepatorenal pot complica evoluţia[14]. Există şi forme pauci- sau asimptomatice. Diagnosticul se bazează pe examenul lichidului de ascită care relevă prezenţa PMN peste 250/mmc ascită, asociat sau nu cu izolarea germenului prin examen direct sau cultură. Prezenţa PMN peste 500/mmc este diagnostică întotdeauna dar mai puţin frecventă. Formele cu citologie pozitivă, dar culturi negative se mai numesc ascită neutrocitară şi au aceeaşi semnificaţie şi tratament, iar formele cu culturi pozitive şi citologie săracă se numesc bacteriascită. Tratamentul de elecţie se face cu cefalosporine de generaţia a III-a; există numeroase studii cu cefotaxim, dar eficiente sunt şi Augmentin sau Ciprofloxacin injectabil continuat ulterior cu administrare orală. A fost constatată o creştere a proporţiei cazurilor rezistente la chinolone. Norfloxacina reprezintă încă antibioticul de elecţie pentru profilaxia secundară după un episod de peritonită bacteriană spontană[14].

Principalul diagnostic diferenţial se face cu peritonita bacteriană secundară. Aceasta apare prin perforaţia unui viscer cavitar în ascită şi are un tablou estompat faţă de forma survenită prin perforaţie la subiecţi fără ascită, datorită interpunerii fluidului între foiţele peritoneale. Etiologia este polimicrobiană, iar lichidul are aspect purulent. Explorările imagistice (radiografie abdominală simplă, CT abdomen) pot clarifica diagnosticul.

Complicaţiile pulmonare

Sindromul hepatopulmonar se caracterizează prin asocierea hipoxemiei cu gradient alveolo-arterial crescut (peste 15 mmHg) şi Şunturi arteriovenoase pulmonare apărute prin vasodilataţia generalizată, cu consum periferic crescut de O_2 şi prin alterarea raportului ventilaţie/perfuzie[2]. O parte dintre pacienţi cu forme mai puţin severe de sindrom hepatopulmonar nu prezintă hipoxemie de repaus, dar gradientul alveolo-arterial în O_2 este constant crescut, iar la efort apare hipoxemia, uneori cu cianoză. Diagnosticul poate fi confirmat prin angiografie cu substanţă de contrast. Uneori pe radiografia toracică poate apărea un desen interstiţial vizibil, în special bazai, sediul predilect al dilataţiilor vasculare. Ecocardiografia cu substanţă de contrast poate evidenţia prezenţa fistulelor arteriovenoase; apariţia contrastului în cordul stâng la un interval de timp de 4-6 cicluri cardiace (sub normal) de la injectare demonstrează faptul că substanţa de contrast parcurge o distanţă mai scurtă decât calea normală arteră pulmonară - capilare - venă pulmonară.

Alte manifestări pulmonare asociate cirozei includ prezenţa atelectaziilor bazale lamelare, ascensiunea diafragmelor, revărsatele pleurale sau mai rar hipertensiunea porto-pulmonară[1].



Semnificaţia sindromului hepatopulmonar nu este încă bine precizată. Poate avea rol prognostic defavorabil posttransplant. Manifestările pot fi reversibile după transplantul hepatic.

Carcinomul hepatocelular

Este cea mai gravă complicaţie pe termen lung. Aproximativ 60% din carcinoamele hepatice survin pe o ciroză preexistentă. Majoritatea formelor etiologice pot fi asociate cu carcinogeneza, dar riscul major este în cirozele hepatice virale şi hemocromatoză. Depistarea precoce a cancerului hepatocelular asociat cirozei hepatice se poate realiza prin monitorizarea bianuală a pacienţilor cirotici cu ajutorul α-fetoproteinei şi a ecografiei.

Steatoreea şi tulburările nutriţionale

Denutriţia este o constatare frecventă la pacienţii cirotici, în special alcoolici. Mecanismele sunt multiple şi includ reducerea ratei sintezelor proteice, aportul redus proteic şi caloric la alcoolici datorită conţinutului caloric al alcoolului, cu apariţia deficienţelor vitaminice. Steatoreea poate fi explicată prin asocierea insuficienţei pancreatice exocrine la alcoolici şi prin reducerea sintezei sărurilor biliare la cei nonalcoolici.

Litiaza biliară

Este întâlnită la 20% dintre bărbaţi şi peste 30% din femeile cu ciroză hepatică. Este mai frecvent pigmentară, datorită reducerii raportului săruri biliare/bilirubină neconjugată. Intervenţia chirurgicală este indicată în caz de risc vital.

Complicaţiile infecţioase

Infecţiile bacteriene sunt frecvente în special în forma alcoolică[1]. Există mai multe explicaţii pentru incidenţa crescută: alterarea funcţiei macrofagelor şi celulelor *Kupffer*, diminuarea capacităţii chemotactice şi opsonizante a serului prin scăderea complementului şi a fibronectinei. Şunturile porto-cave diminuă eficacitatea sistemului reticulo-endotelial hepatic. Au fost notate cu frecvenţă crescută infecţii urinare, respiratorii şi chiar septicemii. Poate apărea peritonita bacteriană spontană sau cea tuberculoasă. Simptomatologia poate fi săracă sau chiar absentă. Infecţiile pot agrava evoluţia cirozei hepatice, determină apariţia insuficienţei hepatocelulare sau a encefalopatiei.

Tulburările de glicoreglare

Se manifestă cel mai frecvent printr-o hiperglicemie moderată[2]. Aceasta este destul de des întâlnită în ciroză şi se datorează insulino-rezistenţei periferice. Antidiabeticele orale de tipul biguanidelor sau sulfamidelor trebuie evitate având risc de hipogli- cemie şi acidoză lactică.

Hipoglicemia este rară, se asociază cu insuficienţa hepatică majoră, intoxicaţia acută alcoolică sau carcinomul hepatocelular.

Tulburările hematologice

Sunt frecvente în ciroza hepatică[46]. Principalele manifestări sunt anemia, alterarea capacităţii de apărare şi tulburările hemostazei.

Anemia este principala manifestare pe seria eritrocitară[2]. Poate fi produsă prin pierderi digestive (varice esofagiene, ulcer gastric sau duodenal, gingivoragii, sângerări hemoroidale), situaţii în care este prezentă hipocromia. Alte modificări ale frotiului includ celulele în ţintă şi falsele macrocite (thin macrocytes). Ele se datorează măduvei macronormoblastice în primul caz şi prezenţei icterului în al doilea caz, cu modificarea conţinutului membranei eritrocitare în colesterol şi fosfolipide; ultima modificare este



frecventă în colestază. La pacienţii alcoolici poate apărea macrocitoza adevărată, prin efect toxic medular sau prin tulburări în metabolismul vitaminei B_{12} sau acidului folic. Tratamentul cu acid folic este uneori necesar. În falsa macrocitoză volumul eritrocitar mediu este adesea scăzut cu tot aspectul macromegaloblastic al măduvei, existând o insuficienţă medulară calitativă. Akantocitele sau "spur cells" pot fi întâlnite în forme avansate de boală hepatică, în special alcoolică. Au semnificaţie prognostică gravă.

Hemoliza este o cauză posibilă a anemiei la pacienţii cirotici, în special la cei icterici[2]. Mecanismele sunt multiple: hipersplenismul hematologic, sindromul Zieve la alcoolici, boala Wilson, fragilitatea crescută a akantocitelor. Anemia hemolitică autoimună este foarte rară.

Leucopenia din ciroza hepatică este datorată hipersplenismului hematologic. Mai frecvent se întâlneşte o predispoziţie la infecţii prin deprimarea apărării organismului. Leucocitoza poate fi asociată cu hepatita alcoolică sau cu infecţiile. Plasmocitoza este rară, uneori asociată cu hiperimunoglobulinemie importantă, de regulă policlonală.

Perturbările hemostazei se datorează trombocitopeniei şi tulburărilor de coagulare[2]. Trombocitopenia este manifestarea hematologică cea mai frecventă în ciroză; apare predominant prin sechestrare splenică a plachetelor, dar şi reducerea trombopoietinei circulante (corelată cu nivelul hipertensiunii portale) are un rol semnificativ. Se pot asocia tulburări de agregare plachetară şi scăderea producţiei prin efect toxic al alcoolului şi prin deficit de acid folic. Coagularea intravasculară diseminată poate apărea în caz de necroză hepatică acută; nu este niciodată atât de severă încât să necesite heparinoterapie. În tulburările de coagulare evidenţiate prin scăderea indicelui de protrombină se poate administra vitamina K pe o durată de 3 zile care corectează deficitul indus de absorbţia deficitară sau inhibiţia florei intestinale prin antibiotice. Administrarea de sânge, preparate care conţin trombocite şi factori ai coagulării poate fi utilă în hemoragii severe. Beta-blocantele pot ajuta la corecţia trombocitopeniei deşi doar o parte din pacienţi răspund la tratament[46].

Hernia ombilicală şi inghinală apar mai frecvent la pacienţii cu ciroză hepatică prin creşterea presiunii intraabdominale şi scăderea rezistenţei peretelui abdominal ca rezultat al distensiei repetate şi sintezei proteice deficitare. În timp, pot apărea omfalita (inflamaţia ombilicului) şi chiar fistule ombilicale, cu pierderi mari de ascită, uneori chiar cu risc vital şi posibilitatea suprainfecţiei. Tratamentul chirurgical poate fi impus de apariţia fistulei; herniile necomplicate se tratează conservator, iar intervenţia chirurgicală este indicată doar la pacienţii cu stadii mai puţin avansate şi cu condiţia controlului adecvat al ascitei.

Bibliografie

1. Kuntz E., Kuntz HD. Liver Cirrhosis. în: H Kuntz E and Kuntz HD (eds): Hepatology, Textbook and atlas. Springer Verlag Medizine Editure, 3rd edition 2008; p: 738-772.
2. Cazacu S, Ciurea T. Ciroza hepatică. în: P. Ciurea, T. Ciurea (eds): Hepatologie clinică. Editura Universitară Medicală, Craiova, 2000; ISBN 973-99197-8-2, 247-277.
3. WHO-Cause-specific mortality, 2008: WHO region by country. Vezi-External link.
4. Parry CD, Patra J, Rehm J. Alcohol consumption and non-communicable diseases: epidemiology and policy implications. Addiction. 2011; 106(10): 1718-1724.



5. Rockey DC, Friedman SL. Hepatic fibrosis and cirrhosis. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP (eds): Zakim and Boyer's hepatology - a textbook of liver disease. Saunders Elsevier Editure, 5th edition 2006; p: 87-109.
6. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 274-285.
7. Henderson NC, Iredale JP. Liver fibrosis: cellular mechanisms of progression and resolution. Clin Sci (Lond). 2007; 112(5): 265-280.
8. Comănescu V. Ciroza hepatică-anatomie patologică. în: Ciurea T, Pascu O, Stanciu C (eds): Gastroenterologie şi hepatologie: actualităţi 2003. Editura Medicală Bucureşti 2003; p: 614-619.
9. Pascu O. Cirozele hepatice. în: Grigorescu M (ed): Tratat de hepatologie. Editura Medicală Naţională Bucureşti 2004; p:652-678.
10. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part I. Diagnosis and Evaluation. Am Fam Physician 2006; 74: 756-762.
11. Starr SP, Raines D. Cirrhosis: diagnosis, management, and prevention. Am Fam Physician. 2011; 84(12): 1353-1359.
12. Rogoveanu I, Ciurea T, Gheonea D. Ascita din ciroza hepatică. în: SRGH, Stanciu C (ed): Boli cronice hepatice: Ghiduri şi protocoale de practică medicală. Editura Junimea 2008: 166-188.
13. Heidelbaugh JJ, Sherbondy M. Cirrhosis and Chronic Liver Failure: Part II. Complications and Treatment. Am Fam Physician 2006; 74: 767-776.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol. 2010; 53(3): 397-417.
15. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology. 2009; 49(6): 2087-2107.
16. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut. 2006; 55 Suppl 6: vil-vil2.
17. Schmeltzer PA, Talwalkar JA. Noninvasive tools to assess hepatic fibrosis: ready for prime time? Gastroenterol Clin North Am. 2011; 40(3): 507-521.
18. Hirschfield GM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis: one disease with many faces. Isr Med Assoc J. 2011; 13(1): 55-59.
19. Ciurea T, Rogoveanu I. Diagnosticul cirozelor hepatice. în: Ciurea T, Pascu O, Stanciu C (eds): Gastroenterologie şi hepatologie: actualităţi 2003. Editura Medicală Bucureşti 2003; p: 619-633.
20. Cojocariu C, Trifan A, Stanciu C. Hemocromatoza ereditară, sindroame de încărcare cu fier. în: SRGH, Stanciu C (ed): Boli cronice hepatice: Ghiduri şi protocoale de practică medicala. Editura Junimea 2008; p: 38-63.
21. Bălan Gh, Stanciu C. Boala Wilson. în: SRGH, Stanciu C (ed): Boli cronice hepatice: Ghiduri şi protocoale de practică medicala. Editura Junimea 2008; p:64-91.
22. Cohen-Naftaly M, Friedman SL. Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease. Ther Adv Gastroenterol 2011; 4(6): 391-417.
23. Stedman CA. Current prospects for interferon-free treatment of hepatitis C in 2012. J Gastroenterol Hepatol. 2013; 28(1): 38-45.
24. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M et al. Systematic review: the model for end- stage liver disease-should it replace Child-Pugh classification for assesing prognosis in cirrhosis? Aliment. Pharmacol. Ther 2005; 22: 1079-1089.
25. Angermayr B, Koening F, Cejna M, et al. Creatinine-modified Child-Pugh score (CPSC) compared with MELD-score to predict survival in patients undergoing TIPS. Hepatology 2002; 36: 810A.
26. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E et al. MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. World J Gastroenterol. 2005; 11(20): 3099-3104.
27. G.E. Jung, J. Encke, J. Schmidt, A. Rahmel. Model for end-stage liver disease. 2008; 79 (2): 157- 163.



28. Kamath PS, Kim WR. “The model for end-stage liver disease (MELD)”. Hepatology 2007; 45 (3): 797-805.
29. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D et al. Review article: scoring systems for assesing prognosis in critically ill adult cirrhotics. Aliment. Prarmacol. Ther 2006; 24: 453-464.
30. Shamliyan TA, Johnson JR, MacDonald R et al. Systematic review of the literature on comparative effectiveness of antiviral treatments for chronic hepatitis B infection. J Gen Intern Med. 2011; 26(3): 326-339.
31. Kuntz E., Kuntz HD. Metabolic disorders and storage diseases. In: Kuntz E and Kuntz HD (eds): Hepatology, Textbook and atlas. Springer Verlag Medizine Editure, 3rd edition 2008; p: 595-646.
32. Riley TR 3rd, Bhatti AM. Preventive strategies in chronic liver disease: part I. Alcohol, vaccines, toxic medications and supplements, diet and exercise. Am Fam Physician. 2001; 64(9): 1555-1560.
33. Corbett C, Mangat K, Olliff S, Tripathi D. The role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Stent- Shunt (TIPSS) in the management of variceal hemorrhage. Liver Int. 2012; 32(10): 1493-1504.
34. Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. World J Gastroenterol. 2012; 18(11): 1166- 1175.
35. Biecker E. Diagnosis and therapy of ascites in liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2011; 17(10): 1237-1248.
36. Senousy BE, Draganov PV. Evaluation and management of patients with refractory ascites. World J Gastroenterol. 2009; 15(1): 67-80.
37. Dumortier J, Pianta E, Le Derf Y et al. Peritoneovenous shunt as a bridge to liver transplantation. Am J Transplant. 2005; 5(8): 1886-1892.
38. SA.. Discov Med 2012; 14(75): 133-141.
39. Kim DH, Park JY. Prevention and management of variceal hemorrhage. Int J Hepatol. 2013; 2013: 434609. doi: 10. 1155/2013/434609. Epub 2013 Mar 31.
40. Tripathi D. Overview of the methods and therapies for the primary prevention of variceal bleeding. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2010; 4(4): 399-407.
41. Lim YS. Practical approach to endoscopic management for bleeding gastric varices. Korean J Radiol. 2012; 13 Suppl 1: S40-S44.
42. Yoshida H, Mamada Y, Taniai N et al. Treatment modalities for bleeding esophagogastric varices. J Nippon Med Sch. 2012; 79(1): 19-30.
43. Gluud LL, Langholz E, Krag A. Meta-analysis: isosorbide-mononitrate alone or with either beta- blockers or endoscopic therapy for the management of oesophageal varices. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 32(7): 859-871.
44. Hashizume M, Akahoshi T, Tomikawa M. Management of gastric varices. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26 Suppl 1: 102-108.
45. Kalafateli M, Triantos CK, Nikolopoulou V, Burroughs A. Non-variceal gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis: a review. Dig Dis Sci. 2012; 57(11): 2743-2754.
46. Qamar AA, Grace ND. Abnormal hematological indices in cirrhosis. Can J Gastroenterol. 2009; 23(6): 441-445.

Dacă vrei să omori copaci și să răsfoiești, cumpără cartea, nu da xerox-ului de lucru.
Dacă vrei să omori copaci și să răsfoiești, cumpără cartea, nu da xerox-ului de lucru.



>



CAPITOLUL IV – DIABETUL ZAHARAT

17. DIABETUL ZAHARAT

Maria Moţa, Mihaela Eugenia Dincă

Diabetul zaharat (DZ) este o boala cronică, care necesită îngrijire medicală continuă şi educaţie permanentă pentru autoîngrijire, precum şi suport permanent pentru a preveni apariţia de complicaţii acute şi a reduce riscul complicaţiilor cronice[1].

Diagnosticul diabetului zaharat (DZ)

Diagnostic pozitiv de diabet zaharat-criterii:

- glicemie a jeun >126 mg/dl (recoltată la peste 8 ore de la ultima masă)
- HbAlc >6,5%
- glicemie >200 mg/dl în orice moment al zilei la subiectul simptomatic (poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală)
- glicemie >200 mg/dl la 2 ore de la încărcarea cu glucoză (TTGO)

Atunci când sunt simptome clinice de diabet (poliurie, polidipsie, polifagie, scădere ponderală) este suficientă o singură analiză modificată; dacă nu există simptomatologie specifică se impune prezenţa unei a doua valori modificate, într-o altă zi.

Diabet gestaţional: oricare din valorile de mai sus până la săptămâna 24 sau oricare (este suficientă o valoare) din valorile la TTGO, după săptămâna 24: glicemie a jeun >92 mg/dl; glicemie la 1 oră >180 mg/dl; glicemie la 2 ore >153 mg/dl[1, 2].

Categorii de risc crescut pentru diabet (prediabet)[1-4]:

- glicemie a jeun 110-125 mg/dl - se defineşte ca alterarea glicemiei a jeun sau glicemie bazală modificată (IFG = Impaired Fasting Glucose)
- glicemie de 140-199 mg/dl la 2 ore după încărcarea cu glucoză în cadrul hiperglicemiei provocate cu 75 g glucoză - se defineşte ca alterarea toleranţei la glucoză (IGT = Impaired Glucose Tolerance)
- HbAlc cu valoarea cuprinsă între 5,7-6,4%.

Clasificarea diabetului zaharat. Ultima clasificare a DZ datează din 1997, când la propunerea ADA (American Diabetes Association) s-a renunţat la clasificarea din



1985, care stabilea categoriile de DZ după tipul de tratament; această clasificare, adoptată de OMS în 1999, este o clasificare etiologică a DZ.

Clasificarea etiologică a diabetului zaharat[3, 5]

I. Diabet de tip 1, denumit anterior DZ insulinodependent, reprezintă **5-10%** din totalul pacienţilor cu diabet; se caracterizează prin deficit absolut de insulină, dat de distrugerea celulelor beta. La aproximativ **90%** dintre pacienţii cu DZ tip 1 distrugerea celulelor beta are cauze autoimune, markeri fiind autoanticorpi anti-GAD (glutamic acid decarboxylase), anti-celule beta, anti-insulina, anti-IA-2 (islet antigen 2 sau tirozin fosfataza) şi IA-2 beta. Se asociază cu sistemul HLA DQA şi DQB[2, 5]. Aproximativ **10%** din DZ de tip 1 nu are evidenţe de autoimunitate şi a fost denumit idiopatic; nu se asociază cu sistemul HLA. Dozarea insulinemiei şi a peptidului C sunt necesare pentru a stabili dacă anumiţi pacienţi au DZ de tip 1.

II. Diabet de tip 2, denumit anterior DZ neinsulinodependent, apare prin alterarea progresivă a secreţiei de insulină, pe un fond de insulinorezistenţă; reprezintă peste 90% din toate cazurile; este tipic pentru persoane supraponderale şi obeze, cu vârsta peste 30 de ani (dar poate să apară la orice vârstă, inclusiv la copii) şi care au un istoric familial pozitiv; nu au anticorpi caracteristici DZ de tip 1. DZ de tip 2 progresează în timp, astfel încât după 15 ani de evoluţie peste 80% dintre pacienţi necesită insulină pentru a se echilibra. Aproximativ 10% dintre pacienţii diagnosticaţi cu DZ tip 2 prezintă LADA (Diabet Autoimun Latent al Adultului): aceştia au o vârstă de 30-40 de ani, au greutate normală (nu totdeauna) şi după luni - ani (uneori peste 10 ani) prezintă insulinodependenţă; au anticorpi anti-GAD şi/sau anticelule insulare (ICA); prezintă alele HLA de susceptibilitate şi nu au antecedente eredocolaterale de DZ de tip 2[5].

III. Alte tipuri specifice de diabet, numite anterior DZ secundar, reprezintă 1- 2% din toate cazurile de diabet[2, 5]:

A. Defecte genetice ale funcţiei beta-celulare, transmise de obicei autosomal dominant, cu debut, în general, sub 25 de ani; scade secreţia de insulină, nu acţiunea ei, fără cetoză, fără necesar de insulină 2-5 ani. Din acest grup fac parte sindroamele MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), cunoscându-se până acum 6 anomalii genetice care generează acest tip de DZ. Afectarea ADN Mitocondrial se transmite de mamă şi se însoţeşte de surditate; acest tip de DZ apare în jurul vârstei de 40 de ani, agravându-se progresiv.

B. Modificări genetice în acţiunea insulinei: Insulinorezistenţă tip A (apare la femei, se însoţeşte de virilizare, ovare polichistice, *Acanthosis nigricans*); Leprechaunism şi Sindrom Rabson - Mendenhall (ambele apar la copii, au insulinorezistenţă extremă, prin mutaţii ale genei receptorului insulinic); Diabet lipoatrofic (anomalie de transmitere a semnalului postreceptor).

C. Boli ale pancreasului exocrin: pancreatite, traumă/pancreatectomie, neoplasm, fibroză chistică, hemocromatoză, pancreatopatie fibrocalculoasă.

D. Endocrinopatii: acromegalie, sindrom Cushing, glucagonom, feocromocitom, hipertiroidism, somatostatinom, aldosteronom.

E. Indus de medicamente sau substanţe chimice: Vacor, pentamidină, acid nicotinic, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, diazoxid, agonişti beta-adrenergici, tiazide, dilantin, alfa-interferon, tratamentul HIV/AIDS etc.



F. Infecţii: rubeolă congenitală, citomegalovirus, altele.

G. Forme neobişnuite de mediere imună a diabetului: sindromul „Stiff-man" (om rigid), anticorpi anti-receptor insulinic etc.

H. Alte sindroame genetice, adeseori asociate cu diabet: sindromul Down, sindromul Klinefelter, sindromul Turner, sindromul Wolfram, ataxia Friedreich, coreea Huntington, sindromul Lawrence-Moon-Biedel, distrofia miotonică, porfiria, sindromul Prader-Willi.

IV. Diabetul gestaţional: este reprezentat de orice perturbare a glicemiei care este diagnosticată în timpul sarcinii: DZ, alterarea glicemiei a jeun, scăderea toleranţei la glucoză. întrucât o mare parte dintre femeile diagnosticate cu DZ gestaţional pot avea DZ de tip 2 anterior sarcinii, se recomandă ca după naştere, la 6-12 săptămâni, să se efectueze o hiperglicemie provocată cu 75 g de glucoză, pentru a verifica persistenţa DZ. DZ gestaţional apare la aproximativ 7% dintre femeile gravide[5].

La o parte dintre pacienţi nu se poate decide exact tipul de DZ: pacienţii consideraţi a avea DZ de tip 2 se pot prezenta cu cetoacidoză; de asemenea, pacienţii care au DZ de tip 1 pot prezenta o instalare lentă, deşi au markeri autoimuni prezenţi; uneori timpul este acela care decide tipul de diabet.

Complicaţiile acute ale diabetului zaharat

Cetoacidoza diabetică (CAD)

CAD este o acidoză metabolică, indusă de creşterea producţiei corpilor cetonici (acidul acetoacetic şi acidul betahidroxibutiric), paralel cu scăderea degradării şi eliminării lor; procesul este secundar intensificării proceselor de lipoliză şi proteoliză, în condiţiile unui deficit major de insulină[2, 6]. Incidenţa reală a CAD este dificil de apreciat, fiind estimată la 4,6-8 episoade la 1000 pacienţi/an. Este mai frecventă în DZ tip 1 (coma „inaugurală" din momentul diagnosticului sau la un pacient cunoscut cu DZ tip 1), dar poate complica şi DZ tip 2, în prezent a unor circumstanţe favorizante[2, 6].

Etiopatogenie

CAD este rezultatul mai multor mecanisme, cele mai importante fiind deficitul absolut sau relativ de insulină endo- sau exogenă şi excesul hormonilor de contrareglare (glucagon, catecolamine, cortizol, factor de creştere);

Circumstanţe favorizante: deficit absolut de insulină (diagnosticul DZ tip 1); deficit relativ de insulină: subdozarea sau întreruperea administrării insulinei exogene; defectarea pompelor de insulină; creşterea necesarului de insulină (factori infecţioşi, intervenţii chirurgicale, infarct miocardic sau accident vascular, stres psihic, sarcină); iatrogen (simpatomimetice, corticoterapie)[2, 6].

Mecanisme patogenice

Constelaţia metabolică a CAD este caracterizată de: a) hiperglicemie, secundară scăderii utilizării periferice asociată cu creşterea producţiei de glucoză prin glicogenoliză şi neoglucogeneză; b) acidoză metabolică, prin acumularea corpilor cetonici, rezultaţi în urma unui proces excesiv de oxidare hepatică a acizilor graşi liberi, rezultaţi în urma lipolizei (în mod normal supresată de insulină); c) deshidratare variabilă, în funcţie de stadiul evolutiv (extracelulară, intracelulară sau globală) secundară pierderilor lichidiene pe cale renală (diureză osmotică indusă de glicozurie şi cetonurie) şi extrarenală (polipnee, vărsături); d) alterarea homeostaziei electroliţilor plasmatici (Na^+, K^+, Cl^-, secundar pierderilor renale, deshidratării, acidozei şi insulinopeniei); e) dislipidemie cu hipertrigliceridemie, secundară excesului de acizi graşi liberi[2, 6].



Coma acidocetozică reprezintă o urgenţă metabolică severă[2, 6].

Perioada prodromală se caracterizează prin poliurie, polidipsie, scădere ponderală, astenie fizică progresivă, tulburări digestive, instalate fie în plină sănătate aparentă (diagnosticul DZ tip 1) fie la un pacient cunoscut cu DZ, în prezenţa circumstanţelor favorizante menţionate.

Perioada de stare se caracterizează prin:

- elemente clinice: hipotonie musculară, adinamie, stare de conştienţă alterată în grade variabile (de la obnubilare la comă vigilă), tegumente şi mucoase deshidratate (pliu cutanat persistent, limbă prăjită), globi oculari înfundaţi în orbite (moi şi depresibili antemortem), polipnee (respiraţie Kussmaul) cu halenă acetonemică, tahicardie, tensiune arterială cvasinormală sau colaps (tardiv), dureri abdominale (mimând uneori abdomenul acut), vărsături, uneori în zaţ de cafea, ileus dinamic;
- elemente paraclinice: hiperglicemie peste 250 mg/dl, glicozurie, cetonurie, acidoză metabolică [pH mai mic de 7,20; exces baze peste -15 mEq/l; bicarbonat sub 10 mEq/L (tabelul 17.1); deficit anionic peste 10 mmol/l; cetonemie peste 30 mEq/l]; natremie normală, scăzută sau fals scăzută (hiponatremie de diluţie); potasemie scăzută, normală, fals normală sau crescută; osmolaritate plasmatică peste 310 mOsm/l; leucocitoză cu neutrofilie; retenţie azotată (azotemie extrarenală).

Tabelul 17.1. Stadializarea CAD, pe baza parametrilor Astrup (pH, baze exces, rezervă alcalină)

Parametri	**CA incipientă**	**CA moderată**	**CA avansată (precomă)**	**CA severă (comă)**	**Valori normale**
pH	Normal	7,31-7,35	7,30-7,21	<7,20	7,35-7,45
Exces baze	*-2/-5* mEq/l	-5/-10 mEq/l	-10/-15 mEq/l	>-15 mEq/l	+/-2 mEq/l
RA	21-24 mEq/l	16 -20 mEq/l	11-15 mEq/l	<10 mEq/l	24-27 mEq/l

Diagnostic pozitiv (elemente cardinale):

Anamnestic: poliurie, polidipsie, scădere ponderală, greaţă, vărsături, astenie la un pacient cunoscut cu DZ, de obicei insulinodependent, în prezenţa factorilor precipitant sau la o persoană aparent sănătoasă, de obicei tânără (DZ tip 1).

Evaluare clinicoparaclinică: stare de deshidratare accentuată, respiraţie Kussmaul cu miros de acetonă, tulburări ale stării de conştienţă asociate cu hiperglicemie, acidoză metabolică, tulburări hidroelectrolitice, hiperosmolaritate, glicozurie, cetonurie.

Diagnostic diferenţial

1. Acidoze de alte cauze: intoxicaţii (etanol, metanol, aloxan, rodenticide) sau medicamente (salicilaţi, sedative şi hipnotice, opiacee)
2. Cetoza de foame
3. Acidoze metabolice (uremică, lactică)
4. Come de alte etiologii (neurologică, hepatică, endocrină, hipercapnică)
5. Alte complicaţii acute metabolice ale diabetului zaharat.

Tratament

Tratament profilactic: profilaxia primară vizează combaterea factorilor favorizanţi, în special prin instruirea corectă a pacientului privind noţiuni despre boală, dietă, insulinoterapie, controlul metabolic şi automonitorizare, semnificaţia simptomelor şi semne-



lor ce anunţă decompensarea; profilaxia secundară presupune combaterea complicaţiilor induse de tratamentul intempestiv al comei acidocetozice (edem cerebral, hipoglicemie, hipopotasemie, alcaloză hipocloremică, edem pulmonar, tulburări de ritm, complicaţii tromboembolice, complicaţii infecţioase).

Tratamentul curativ, restabilirea metabolismului intermediar; reechilibrarea hidroelectrolitică, menţinerea echilibrului acidobazic, susţinerea stabilităţii hemodinamice, combaterea factorilor precipitanţi.

Pacientul va fi spitalizat de urgenţă într-o secţie de profil, abord venos şi/sau central (monitorizarea presiunii venoase centrale), monitorizarea curbelor fiziologice (diureză, TA, temperatură, frecvenţă respiratorie), monitorizare biologică (glicemie, glicozurie, cetonemie/cetonurie, creatinină, ionogramă serică şi urinară, parametri Astrup, osmolaritate plasmatică, transaminaze, amilază serică şi urinară, ECG). Măsurile specifice se aplică simultan şi vizează combaterea factorilor precipitanţi, asociată cu[2, 6]:

- combaterea hiperglicemiei cu insulină rapidă sau ultrarapidă, în bolus iniţial (0,1-0,3 UI/kg) urmată de perfuzie i.v. (0,1 UI/kg/oră) până la dispariţia cetonuriei; după aceasta se poate trece la administrarea insulinei subcutanat;
- echilibrarea hidroelectrolitică: corectarea în 24 ore a deficitului hidric (5-10 litri), cu soluţii perfuzabile NaCl 4,5%o (Na^+ normal sau crescut), NaCl 9‰ (Na^+ scăzut), soluţii glucozate 5-10%, corectate cu insulină (la glicemie sub 250 mg/dl); ritmul de administrare depinde de statusul hemodinamic, prezenţa sau absenţa insuficienţei cardiace, diureză şi este de 1 litru în prima oră, apoi de 1 litru în 2 ore, apoi 1 litru în 3 ore, ulterior 250-500 ml/oră în următoarele ore, până la un total de 5-10 l/24 oră;
- corectarea deficitului de K^+ începe după minimum o oră de tratament (insulinoterapia, corectarea acidozei şi refacerea volemică duc la scăderea K^+), cantitatea corelându-se cu valorile ionogramei, prezenţa diurezei şi aspectul ECG; se administrează KCl 1-2 g în 250 ml ser fiziologic sau glucoză izotonă;
- combaterea acidozei se face atunci când pH-ul este mai mic de 7, utilizând bicarbonatul de sodiu, cantitatea fiind 1/3 din deficitul calculat;
- susţinerea echilibrului hemodinamic se face prin reechilibrare hidroelectrolitică adecvată, paralel cu insulinoterapie; în prezenţa tendinţei la colaps se utilizează macromolecule, plasmă, hidrocortizon hemisuccinat.

Prognosticul depinde de vârstă, durata bolii, prezenţa comorbidităţilor (infarct miocardic, pancreatită, septicemie etc.) şi a complicaţiilor cronice; elemente de prognostic infaust sunt coma profundă, oligo-anuria, colapsul hemodinamic, hipotermia. Pentru persoanele tinere, fără complicaţii/comorbidităţi prognosticul este bun, starea de urgenţă fiind remisă în 24 ore. Mortalitatea este sub 5%, fiind corelată mai puţin cu anomaliile metabolice şi mai mult cu comorbidităţile şi factorii precipitanţi[2, 6].

Coma hiperosmolară diabetică (CHOD)

CHOD este una dintre cele mai grave complicaţii ale DZ, instalată pe un anumit teren şi se caracterizează prin hiperglicemie severă, hiperosmolaritate plasmatică peste 340 mOsm/l, deshidratare accentuată, absenţa cetoacidozei şi mortalitate ridicată[2, 6].

Etiopatogenie: apare, de obicei, la pacienţi cu DZ tip 2 necunoscut sau neglijat, vârstnici, cu complicaţii şi comorbidităţi, cu alterarea capacităţilor fizice şi mentale, instituţionalizaţi sau singuri. *Factorii favorizaţi pot fi:* factori care duc la hipergli-



cemie (subdozarea insulinei exogene, creşterea necesarului de insulină, scăderea iatrogenă a secreţiei de insulină cu beta-blocante sau tiazidice, scăderea consumului periferic de glucoză în anestezie, hipoxie sau hipotermie, aport exogen crescut de glucoză) sau/şi - factori care produc deshidratare (alterarea senzaţiei de sete, diuretice, pierderi lichidiene prin vărsături sau diaree). Hiperglicemia are valori mari, uneori peste 1000 mg/dl, secundar deficitului insulinic, scăderii utilizării periferice şi creşterii producţiei hepatice de glucoză; există însă suficientă insulină pentru a preveni lipoliza şi cetogeneza.

Hiperosmolaritatea poate fi pur hiperglicemică sau mixtă, predominent hiperglicemică sau predominent hipernatremică; deshidratarea este globală, cu predominanţă intracelulară şi este secundară hiperosmolarităţii şi poliuriei osmotice; natremia poate fi crescută sau fals normală ori fals scăzută (hiponatremie de diluţie). Kaliemia poate fi scăzută (poliurie osmotică) sau fals normală, prin ieşirea K^+ din celule[2, 6].

Tablou clinic

Debutul este insidios, cu perioadă prodromală variabilă (zile, săptămâni), cu poliurie fără sete, astenie fizică progresivă, scădere ponderală.

Perioada de stare: stare de deshidratare accentuată, hipertermie, tulburări neurologice diverse (mioclonii, convulsii, nistagmus), torpoare sau comă profundă, colaps (prognostic infaust) asociate cu hiperglicemie, glicozurie, hiperosmolaritate plasmatică, hiponatremie, hipopotasemie, azotemie extrarenală.

Diagnosticul pozitiv se face anamnestic (teren predispus, factori favorizanţi), clinic (deshidratare, tulburări neurologice, alterarea stării de conştienţă) şi paraclinic (hiperosmolaritate, hiperglicemie importantă, tulburări electrolitice).

Diagnosticul diferenţial se face cu comele de altă etiologie (neurologică, hepatică, postraumatică, infecţioasă etc.), cu stările de deshidratare de alte etiologii (privare de apă, pierderi digestive, renale) şi cu CAD.

Tratament

Profilaxia primară vizează combaterea factorilor precipitanţi la un pacient cu DZ vârstnic.

Profilaxia secundară vizează evitarea complicaţiilor, în special a deshidratării (complicaţii tromboembolice, CID, colaps cardiovascular, insuficienţă renală acută).

Tratamentul curativ presupune[2, 6]:

- combaterea hiperglicemiei prin insulinoterapie, pe aceleaşi principii ca în CAD; se evită scăderea prea bruscă pentru a preveni edemul cerebral şi colapsul cardiovascular;
- reechilibrarea hidroelectrolitică: cu soluţii saline hipotone (NaCl 4,5 g‰) şi soluţii glucozate 5-10% când glicemia scade sub 300 mg/dl, corectate corespunzător cu insulină, administrate i.v., sub controlul presiunii venoase centrale; cantitatea de soluţii perfuzabile este de 6-10 litri/24 de ore, din care jumătate în primele 6-8 ore. Simultan se administrează K^+, 1 g la 2 ore, sub controlul ionogramei;
- tratament asociat: antibioterapie, heparinoterapie, macromolecule, plasmă, hidrocortizon hemisuccinat.

Prognosticul depinde de vârsta şi starea biologică anterioară, prezenţa comorbidităţilor, a factorilor favorizanţi şi a complicaţiilor potenţiale din perioada de stare. Mortalitatea este apreciată la peste 50%.



Acidoza lactică (AL)

Este o complicaţie metabolică gravă a DZ, caracterizată printr-o stare de acidoză metabolică secundară acumulării sanguine a acidului lactic, în condiţii favorizante.

Etiopatogenie

În condiţii de hipoxie şi anaerobioză lactatul este un deşeu metabolic neutilizabil, cu eliminare renală aproape nulă; hiperlactacidemia induce acidoză metabolică, care accentuează hipoxia, rezultând astfel un cerc vicios.

Factori precipitanţi: infarct miocardic, infarct mezenteric, insuficienţă cardiacă, insuficienţă respiratorie, anemie severă; administrare de medicamente (biguanide, salicilaţi, antiretrovirale, anestezice şi hipnotice) sau substanţe toxice (etanol, metanol, etilenglicol, propilenglicol); septicemii, insuficienţă hepatică, insuficienţă renală, afecţiuni maligne[2, 6].

Tablou clinic

Perioada prodromală este inconstantă şi necaracteristică: astenie musculară progresivă, crampe musculare, dureri abdominale difuze, vărsături.

Perioada de stare: astenie musculară severă, dureri abdominale difuze, greaţă, vărsături, alterarea stării de conştienţă, respiraţie Kussmaul (fără miros de acetonă), tahicardie, tendinţă la colaps, oligoanurie asociată cu acidoză metabolică (scăderea rezervei alcaline sub 10 mEq/l, pH sub 7,1) cu deficit anionic peste 20 mEq/l, lactacidemie peste 5 mEq/l, raport acid lactic/acid piruvic crescut peste 10/1, hiperglicemie moderată, +/- hipercetonemie, retenţie azotată.

Diagnosticul pozitiv: existenţa factorilor precipitanţi ai unei hipoxii tisulare, asociaţi cu o stare de acidoză metabolică severă, cu deficit anionic mare şi hiperlactacidemie.

Diagnosticul diferenţial se face cu acidozele metabolice din alte afecţiuni şi cu CAD.

Tratament: combaterea factorilor precipitanţi, stabilizare hemodinamică, restaurarea perfuziei şi oxigenării tisulare, combaterea acidozei.

Măsurile terapeutice presupun refacerea volemiei prin administrarea de soluţii saline 9‰, dextran, plasmă, sânge, asociate cu amine vasoactive (dopamină, dobutamină); combaterea acidozei cu bicarbonat de sodiu 14‰, cantitatea utilizată fiind de 1/3-1/2 din deficitul calculat; oxigenoterapie; îndepărtarea lactatului prin dializă.

Prognosticul este sever, mortalitatea fiind de 30-70%[2, 6].

Hipoglicemiile

Hipoglicemia este definită prin triada Whipple (scăderea glicemiei sub 70 mg/dl, simptome şi semne specifice şi remisia simptomatologiei după aport de glucide).

Etiopatogenie

Factori precipitanţi:

- lipsa sau insuficienţa aportului hidraţilor de carbon (HC), în relaţie cu tratamentul insulinic sau noninsulinic (sulfoniluree, glinide);
- consum energetic crescut, necorelat cu aportul de HC, în prezenţa tratamentului insulinic sau noninsulinic; consumul de alcool, asociat sau nu cu exerciţiul fizic;
- insuficienţa renală, insuficienţa hepatică, insuficienţa corticosuprarenală;
- alte medicamente asociate cu insulină sau sulfoniluree: aspirină, antiinflamatorii nesteroidiene, fibraţi etc.



Scăderea glicemiei sub valorile admise ca normale antrenează un răspuns neurohormonal important, cu rolul de a restaura nivelul normal al glicemiei (hormonii de contrareglare: catecolamine, glucagon, cortizol, hormon de creştere). La pacientul cu DZ, şi mai ales la cel cu durată mare a bolii, răspunsul de contrareglare poate fi alterat[2, 6].

Tablou clinic

Elementele clinice ale hipoglicemiilor se pot grupa în: *semne de activare simpatoadrenergică* (tahicardie, paloare, transpiraţii, foame, anxietate, iritabilitate, nervozitate) şi *semne neuroglicopenice:* somnolenţă, hipotonie, ataxie; pierderea stării de conştienţă, mişcări primitive, contracţii tonico-clonice, midriază (etapa subcortico-diencefalică); spasticitate tonică, Babinski bilateral (etapa mezencefalică); comă profundă, respiraţie superficială, mioză, abolirea reflexului fotomotor, hipotermie (etapa miencefalică). Tabloul clinic este variabil, în funcţie de durata bolii, de durata hipoglicemiei sau de intervenţia mecanismelor de contrareglare, putând fi prezente atât elemente secundare activării simpatoadrenergice, cât şi elemente specifice neuroglicopeniei.

Diagnosticul pozitiv rezultă din coroborarea elementelor anamnestice (DZ cunoscut, prezenţa factorilor precipitanţi, tablou clinic polimorf, glicemie sub 70 mg/dl, absenţa glicozuriei, a cetonuriei şi a acidozei.

Diagnosticul diferenţial se face cu celelalte complicaţii acute ale DZ.

Tratament

Profilaxia vizează combaterea factorilor precipitanţi. Tratamentul curativ presupune administrarea de glucagon 1 mg asociat cu soluţii glucozate 33% i.v. sau 50% în perfuzie[2, 6].

Complicaţii cronice ale diabetului zaharat[1, 2, 6-8]

Prelungirea vieţii pacienţilor cu diabet spre normal, după 90 de ani de la descoperirea insulinei, ne aduce argumente tot mai clare că DZ este o boală a întregului organism. În DZ dezechilibrat cronic pot fi afectate toate căile metabolice, toate celulele, ţesuturile, organele, iar amploarea acestor modificări este strâns legată de: durata DZ, gradul de dezechilibru metabolic, moştenirea genetică. DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) a demonstrat că un bun control al glicemiei împiedică apariţia complicaţiilor cronice ale DZ sau le întârzie apariţia şi evoluţia, în principal prin ameliorarea tulburărilor metabolice. Se iau în calcul factori genetici de susceptibilitate sau de protecţie, întrucât sunt şi situaţii în care complicaţiile cronice nu apar la pacienţi permanent dezechilibraţi sau apar la pacienţi permanent echilibraţi.

Factori implicaţi în apariţia complicaţiilor cronice ale DZ:

- Factorul genetic (gena ce codifică enzima de conversie a angiotensinei, situată pe cromozomul 17; gena apoproteinei E, situată pe cromozomul 19, care prezintă la unii pacienţi cu DZ izoforme cu potenţial aterogen; gena apo (a), care este implicată în relaţia dintre creşterea lipidelor plasmatice şi trombogeneză).
- Vârsta înaintată.
- Modificări lipidice: Dislipidemia (DLP) se întâlneşte la peste 50% dintre pacienţii dezechilibraţi metabolic şi la 25% dintre cei echilibraţi. În DZ apare o DLP înalt aterogenă, datorită modificărilor calitative ale lipoproteinelor, care se adaugă la modificările cantitative: creşterea LDL mici şi dense, intens aterogene (care se glicozilează şi se oxidează mult mai facil), modificarea raportului dintre ApoA şi ApoB etc.



• HTA, fumatul, anemia sunt factori ce favorizează aceste complicaţii.

• Glucotoxicitatea, indusă de hiperglicemia cronică; gravitatea leziunilor microangiopatice este direct proporţională cu durata hiperglicemiei şi mărimea ei (DCCT). Termenul de glucotoxicitate este impropriu; ea determină forţarea unor căi metabolice anormale, cum ar fi: *glicozilarea proteinelor,* acumularea intermediarilor *căii poliol,* producţia excesivă de *radicali oxizi* etc.

• Modificări hemoreologice şi hemostatice. Datorită glicozilării proteinelor membranare şi a hemoglobinei, eritrocitele la pacienţii cu DZ sunt mai rigide. Agregarea trombocitară este crescută, în DZ există o sinteză crescută de tromboxan plachetar, de fibrinogen, factor Von Wilebrandt, factor VII, VIII şi X; scade fibrinoliza, heparansulfatul, prostaciclina, creşte proteina C şi trombomodulina.

• Perturbări la nivelul proteinkinazelor: Proteinkinaza C (PKC) este activată de hiperglicemie, ea fiind implicată în creşterea sintezei componentelor matriceale, a citokinelor; creşterea contractilităţii, permeabilităţii şi proliferării vasculare, implicare în fenomenul de insulinorezistenţă etc.

• Factorii de creştere *(growth factors* - GF): alături de interleukine (IL) şi factorul de necroză tumorală (TNF).

• Teoria inflamatorie a complicaţiilor cronice este tot mai mult discutată.

• Insulinorezistenţă este tot mai implicată în apariţia complicaţiilor cronice.

Microangiopatia diabetică

Microangiopatia diabetică interesează capilarele, arteriolele, venulele, fiind specifică DZ de lungă durată, având ca manifestare perturbarea membranelor bazale capilare, care nu îşi mai îndeplinesc rolul de barieră fiziologică. Perturbarea este ubicuitară, manifestându-se clinic la nivelul retinei, glomerulilor renali, nervilor.

Nefropatia diabetică

Prin nefropatie diabetică se înţelege totalitatea manifestărilor anatomo-clinice şi funcţionale ale parenchimului renal care apar în cursul evoluţiei DZ. Apare la 20-40% dintre pacienţii cu DZ şi este principala cauză a bolii cronice de rinichi (BCR). La baza acestor manifestări stau modificări microangiopatice, macroangiopatice şi cauze infecţioase. Caracteristică diabetului este microangiopatia, care se manifestă ca glomeruloscleroză Kimmelstiel-Wilson.

Aceste leziuni se asociază şi participă fiecare cu pondere diferită, de la un caz la altul dând un tablou clinic foarte variat, cunoscut sub numele de nefropatie diabetică complexă de tip Wilson-Marble-Root, numită în ultimii ani boală renală diabetică (BRD). BRD în DZ tip 2 poate să nu respecte toate stadiile, frecvent HTA se asociază mai precoce, se poate ajunge la insuficienţă renală cronică (IRC) fără a se trece prin proteinurie.

Clasificarea nefropatiei diabetice (Mogensen 1988, revizuită în 1999 şi în 2000):

- Stadiul I, de hiperfuncţie/hiperfiltrare glomerulară: rinichi de volum crescut, membrană glomerulară cu grosime normală, clearance la creatinină peste 150 ml/min; albuminurie, TA normale.

- Stadiul II, "silenţios": membrană bazală glomerulară îngroşată, mezangiu expansionat, normoalbuminurie, clearance la creatinină normal/crescut, TA normală/uşor crescută.



- Stadiul III, nefropatia diabetică incipientă: modificări de structură mai mari decât în stadiul anterior, clearance la creatinină normal sau încă crescut, microalbuminurie persistentă (20-200 μg/min).

- Stadiul IV, nefropatia diabetică clinică sau patentă (“overt”): scleroză glomerulară severă şi hipertrofie a nefronilor restanţi, albuminuria în stadiul precoce este peste 200 μg/min (>300 mg/24 de ore) cu tendinţă permanentă de creştere; filtratul glomerular: în stadiul incipient poate fi crescut, scăzând progresiv sub 100 ml/min în stadiul intermediar sau sub 70 ml/min în stadiul avansat. Din stadiul intermediar apare IRC, apare HTA din faza precoce, care creşte cu 5 mmHg/an.

- Stadiul V, de IRC terminală: scleroză glomerulară totală, filtrat glomerular scăzut, sub 10 ml/min/1,73 m^2, proteinurie în scădere, ureea urinară sub 10 g/zi, TA crescută, durata acestui stadiu este de ordinul lunilor.

Relativ recent însă, s-a adoptat o nouă abordare a bolii cronice de rinichi (inclusiv diabetice), pe baza modificărilor ratei filtrării glomerulare estimate (eRFG) şi a raportului albumină/creatinină, persistente pe o perioadă mai mare de 3 luni[7]. Ghidul KDIGO din 2012 a elaborat o diagramă a prognosticului bolii cronice de rinichi, luând în considerare cele două elemente (figura 17.1).

Prognosticul BCR in functie de RFGe si raportul albunina/creatinina urinare KDIGO 2012

Categorii de RFG (ml/min/1.73m2)			Categorii de albuminurie persistenta: A1 Normal-usor crescuta <30 mg/g <3 mg/mmol	A2 Moderat crescuta 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	A3 Sever crescuta >300 mg/g >30 mg/mmol
G1	Normala sau cresuta	≥90			
G2	Usor scazuta	60-89			
G3a	Usor-moderat scazuta	45-59			
G3b	Moderat-sever scazuta	30-44			
G4	Sever scazuta	15-29			
G5	Insuficienta renala	<15			

Verde: risc scazut; Galben: risc moderat crescut; Portocaliu: risc crescut; Rosu: risc foarte crescut

Figura 17.1. Prognosticul BCR

Tratament[6, 7]

- optimizarea stilului de viaţă: renunţarea la fumat, dieta hipoproteică când apare albuminuria (0,6-0,8 g/kg corp/zi), hiposodată când apar HTA şi/sau edeme (sub 5 g NaCl/zi);



- controlul strict al TA: ţinte <130/80 mmHg, iar când proteinuria este prezentă, <125/75 mmHg;
- echilibrare glicemică.

Retinopatia diabetică

Retinopatia diabetică (RD) este o complicaţie specifică a DZ tip 1 şi a DZ tip 2. După 20-30 de ani de evoluţie a DZ majoritatea bolnavilor au, în grade variate, RD; creşte ca frecvenţă paralel cu durata DZ, apare la ambii ochi, cu leziuni de gravitate asemănătoare[2].

Stadiile evolutive ale retinopatiei[6]:

- RD neproliferativă: dilatare capilară, microanevrisme, hemoragii, exsudate;
- RD preproliferativă şi proliferativă: leziunile anterioare mai extinse, zone de ischemie, neovase, risc de glaucom neovascular;
- RD proliferativă complicată: hemoragie in vitros, dezlipire de retină.

Maculopatia[6]

- maculopatie edematoasă (edem macular localizat, înconjurat de exsudate sau edem macular difuz al regiunii centrale, cistoid sau necistoid);
- maculopatie ischemică: este cea mai severă, apare prin ocluzia capilarelor maculare.

Diagnosticul retinopatiei diabetice[2, 5] se efectuează prin: examenul fundului de ochi, angiografia cu fluoresceină (evidenţiază modificări ce nu pot fi sesizate de examenul fundului de ochi), fluorometria vitreană, electroretinograma.

Tratamentul retinopatiei diabetice[2, 5, 6]

- Tratament medical: echilibrarea DZ, tratamentul HTA şi al DLR
- Tratament laser: panfotocoagulare, se indică în toate retinopatiile proliferative şi în cele preproliferative, când există risc de agravare rapidă (sarcină, echilibrare rapidă a glicemiei, pubertate, adolescenţă); fotocoagulare focală, când apar exsudate datorită leziunilor microvasculare; fotocoagulare în grilă, în edemul macular difuz.
- Tratament chirurgical: vitrectomie (dezlipirea de retină şi hemoragia vitreană).
- Injecţii in vitros cu corticoizi (edem macular refractar) sau cu anti-factor de creştere vasculară (VGF) (în neovase).

Neuropatia diabetică

Reprezintă ansamblul tulburărilor neurologice ce apar în cadrul DZ şi se datorează acestuia. Trebuie excluse bolile neurologice diverse, discopatia etc.; este cea mai precoce şi frecventă complicaţie a DZ, după 20 de ani ea existând practic la toţi pacienţii.

Mecanismele prin care hiperglicemia poate determina neuropatie diabetică: ischemice (vascular, hipoxic) şi metabolice.

Clasificarea neuropatiei - bazată pe tabloul clinic

Polineuropatia diabetică: mecanism patogenetic principal - tulburările metabolice.

- Polineuropatie diabetică distală, somatică, predominent senzitivă sau motorie.
- Polineuropatie diabetică autonomă.

Neuropatia focală şi multifocală: are ca principal mecanism patogenetic ischemia

- Neuropatia craniană (nerv III, IV, VI, VII)
- Mononeuropatie: nerv median, ulnar, radial, femural, peroneal etc.
- Mononeuropatia trunchiului
- Radiculopatia



- Neuropatia proximală motorie asimetrică (amiotrofia)
- Mononeuropatia multiplă.

Forme mixte

Polineuropatia diabetică

- Afectează iniţial nervii lungi, cu apariţia acuzelor în regiunea distală a membrelor inferioare „în şosetă”, mai rar la nivelul membrelor superioare „în mănuşă”.
- Acuze: parestezii, senzaţie de rece a extremităţilor, amorţeli, dureri foarte intense, alterarea sensibilităţii vibratorii, termice, dureroase, tactile, abolirea reflexelor osteotendinoase, scăderea vitezei de conducere nervoasă, scăderea forţei musculare, atrofii musculare, apariţia de tulburări trofice - ulcerul plantar.
- În timp apare osteoartropatia diabetică, piciorul Charcot, frecvente ulcere neuropate.
- Prevenţie: asigurarea unui bun control metabolic.

Neuropatia autonomă este foarte des întâlnită în DZ cu evoluţie prelungită, putând pune în pericol viaţa bolnavilor. Manifestări frecvente:

- Cardiovasculare: hipotensiune ortostatică, tahicardie, cardiopatie ischemică nedureroasă, aritmii, moarte subită, accidente anestezice, edeme ale membrelor inferioare.
- Gastrointestinale: tulburări esofagiene, gastropareză, hipotonie a veziculei biliare, diaree predominent nocturnă, incontinenţă fecală, constipaţie etc.
- Genito-urinare: disfuncţie erectilă, ejaculare retrogradă, vezică neurogenă.
- Respiratorii: apnee de somn.
- Tulburări sudorale: apar prin afectarea sistemului nervos simpatic; iniţial apare hipersudoraţie în jumătatea superioară a corpului şi anhidroză în jumătatea inferioară, ulterior instalându-se anhidroza şi în jumătatea superioară.
- Tulburări pupilare, cu lipsa adaptării la stimuli luminoşi.
- Tulburări neuroendocrine, cu scăderea catecolaminelor, putând duce la hipoglicemii severe, întrucât aceşti bolnavi nu vor mai prezenta semnalul de alarmă în caz de hipoglicemie (transpiraţii reci, tremurături, anxietate).

Investigaţii necesare pentru stabilirea diagnosticului de neuropatie: viteza de conducere nervoasă, pragul sensibilităţii termice, pragul de electropercepţie, de percepţie vibratorie, bradicardizare în inspir profund, răspunsul fotopletismografic vasoconstrictor, hipotensiune ortostatică, pupilometrie, timpul de golire gastrică.

Prevenţie: un bun control al diabetului

Tratament: controlul diabetului, analgezice, anticonvulsivante, antidepresive, benzodiazepine etc.

Macroangiopatia diabetică[2, 5, 6]

Macroangiopatia diabetică este practic ateroscleroza, proces ce afectează arterele elastice şi musculare; o altă modalitate a macroangiopatiei este reprezentată de mediocalcoza Mönckeberg, care apare aproape exclusiv la pacienţii cu diabet; este mai precoce, în medie cu 10 ani faţă de nediabetici, mai severă, egalizează sexele, este de 2- 4 ori mai frecventă, mai distală; pe lângă factorii etiopatogenici cunoscuţi ai aterosclerozei, în diabet se adaugă: frecvenţa crescută a DLP, creşterea agregabilităţii şi adezivităţii plachetare, leziunile endoteliului arterial, exacerbarea coagulării, asocierea mai frecventă a HTA, obezităţii, posibila aterogenitate a insulinei; este ubicuitară, dar gravitatea ei este dată în special de localizarea cardiacă (cardiopatia ischemică), cerebrală (boala vasculară cerebrală) şi periferică (arteriopatia membrelor inferioare).



Cardiopatia ischemică cronică (CIC)

De 2-3 ori mai frecventă, mai precoce, şi mai severă decât la nediabetici; apare cu aceeaşi frecvenţă şi la femei; infarctul miocardic (IMA) este de 10 ori mai frecvent decât la nediabetici. La 10-20% din pacienţii cu IM depistarea acestuia este întâmplătoare, prin ECG, ei nesimţind durerea, datorită unei neuropatii severe a plexului cardiac; durata supravieţuirii după IMA este mai limitată în diabet, rata mortalităţii atingând 25% în primul an după infarct.

Moartea subită este mult mai frecventă în diabet şi se datorează unui IMA atipic, tulburărilor de ritm precipitate de ischemie, neuropatie, miocardopatie diabetică. În IMA apare dezechilibrarea metabolică, impunând insulinoterapie şi monitorizare a glicemiei. În Honolulu Heart Programme, la necropsie, 91% dintre subiecţii consideraţi a avea coronare indemne au fost găsiţi cu leziuni severe pe cel puţin un trunchi coronarian[6].

Tratament: by pass-ul pare să dea rezultate mai bune decât angioplastia[2, 6].

Arteriopatia membrelor inferioare

Apare la 20-40% din pacienţii cu DZ, de 2 ori mai frecvent la pacienţii cu DZ; claudicaţia intermitentă lipseşte adeseori, datorită neuropatiei; macroangiopatia se însoţeşte de leziuni în vasele mai mici şi arteriole, de mediocalcoză (calcificarea evidentă a pereţilor arterei pedioase şi a altor artere mai mari)[2, 6].

Stadializare: stadiul 1 - asimptomatic; stadiul 2 - claudicaţie intermitentă; stadiul 3 - durere de decubit; stadiul 4 - apariţia necrozei. Când neuropatia diabetică este severă, cu analgezie, se poate depista arteriopatia direct în stadiul 4, stadiiîe 2 şi 3 fiind asimptomatice.

Gangrena diabetică

50-80% din amputaţii ar putea fi evitate, dacă pacientul cu DZ şi-ar controla zilnic picioarele, dacă bolnavii cu neuropatie hipoalgică ar fi preveniţi de medicul lor că datorită lipsei durerii se pot expune la riscul de a nu simţi chiar leziuni avansate, dacă aceşti bolnavi ar fi instruiţi să prevină apariţia acestor leziuni sau când au apărut, să consulte de urgenţă medicul; există trei cauze importante ce participă în apariţia şi evoluţia gangrenei diabetice: neuropatia diabetică, factorul vascular, factorul infecţios. Diferenţele dintre gangrena neuropată şi arteriopată sunt prezentate în tabelul 17.2.

Tabelul 17.2. Particularităţi ale gangrenei diabetice, în funcţie de etiologie (modificat după[2])

Gangrena arteriopată	**Gangrena neuropată**
Puls arterial absent	Puls arterial prezent
Tegumente palide sau cianotice, cu temperatură scăzută	Edeme, turgescenţă venoasă, tegumente cianotice, cu temperatură normală sau crescută
Leziuni intens dureroase, variabile ca extensie	Leziuni nedureroase, uneori profunde, adesea în zone de hiperkeratoză
Gangrenă uscată sau umedă	Gangrenă umedă sau uscată
Sensibilitate normală sau diminuată	Hipoestezie tactilă, termică, dureroasă, vibratorie
Unghii îngroşate, picioare efilate, lipsa deformărilor osoase	Deformări ale piciorului şi degetelor, cu zone hipertrofice
ROT normale de obicei	ROT abolite
Tratament medicamentos fără rezultate, de obicei	Răspunde favorabil la tratament medicamentos instituit precoce, dacă nu au apărut leziunile osoase.



Date paraclinice
- radiografia abdominală - poate vizualiza calcificarea vaselor mari;
- radiografia de picior: leziuni osoase/calcificări arteriale;
- ultrasonografia Doppler;
- arteriografia: precizează sediul şi gradul obstrucţiei;
- indicele gleznă/braţ <0,9 - ajută la diagnosticarea precoce a bolii.

Tratament: chirurgia de revascularizare este mai puţin eficientă în diabet, de aceea se ajunge la chirurgie neconservatoare (amputaţii) chiar şi atunci când leziunile sunt la nivelul degetelor[6].

Boala vasculară a trunchiurilor supraaortice

Este mai frecventă de 3 ori decât la nediabetici. Manifestări: lacunarism cerebral, accidente vasculare cerebrale ischemice în general, frecvente la vârste tinere, mai frecvent la femei. Hemoragia cerebrală este mai rară la pacienţii cu DZ, dar cu evoluţie mai severă.

Explorări: CT, IRM, ecografie Doppler şi arteriografie ca ultima intenţie[6].

Manifestări cutanate şi buco-linguale în diabet

După 20 de ani de evoluţie a DZ, peste 70% din bolnavi prezintă manifestări cutanate datorate atât tulburărilor metabolice, cât şi scăderii rezistenţei la infecţii a pacienţilor: piele ceroasă, necrobioză lipoidică, granulom inelar, sclerodermie diabetică, ulcere trofice, durinoame, leziuni de grataj post alergie la medicamente, lipodistrofie atrofică şi hipertrofică; xantelasme papuloase eruptive, leziuni ale porfiriei cutanate tardive, hiperpigmentare cutanată în cadrul hemocromatozei asociate; rubeoza facială, vitiligo, *Achantozis nigricans*, parodontopatie, abcese dentare, lichen plan bucal.

Leziuni hepatice în DZ

Hepatosteatoza sau "hepatopatia dismetabolică", sindromul Mauriac, steatonecroza hepatică: predominent la femei obeze, cu DLP, DZ tip 2.

Modificări osteo-articulare în DZ

Tulburări tendino-musculare: Osteoartropatia diabetică sau "piciorul Charcot" sau "piciorul neuropatic": o complicaţie a complicaţiilor; apare la 1% din pacienţii cu DZ, după o lungă perioadă de evoluţie a DZ, la bolnavii cu neuropatie somatică şi viscerală, cu microangiopatie, cu afectare osteo-articulară, musculară, cutanată. Piciorul este deformat, scurtat, cu prăbuşirea bolţii plantare, care duce la apariţia unor zone de presiune crescută, ce măresc riscul ulcerelor trofice. Pulsul este de obicei palpabil, dar apar tulburări ale sensibilităţii tactile, termice, dureroase, vibratorii. Debutul poate fi insidios sau acut, uneori după un traumatism, când apare edem, eritem nedureros la nivelul piciorului, urmate fie de retrocedare, fie de agravare, cu instalarea osteoporozei, adesea cu aspect geodic, fracturi, calus vicios, periostoze, calcificări de părţi moi; boala Dupuytren, ce afectează obişnuit tendoanele flexorilor degetelor 3, 4 şi 5; capsulita adezivă a umărului se manifestă prin dureri şi limitarea mişcărilor umărului, datorită îngroşării capsulei articulare, care blochează capul humeral. Examenul tomodensitometric evidenţiază depuneri de calciu în capsula articulară şi osteoporoză generalizată sau parcelară a humerusului; sindromul umăr-mână adaugă celui precedent tulburări vaso- motorii şi tumefierea dureroasă a mâinii. După câteva săptămâni apare atrofia pielii din zonele afectate; sindromul de tunel carpian se manifestă prin dureri la nivelul mâinii şi parestezii la nivelul degetelor II-IV. Se datorează unui proces inflamator la nivelul



carpienelor, cu blocarea nervului median; cheiroartropatia sau limitarea mişcărilor mâinii apare la aproximativ 25% din pacienţi.

Tulburări osoase: osteopenia - se datorează glicozilării proteinelor osoase (colagen în cea mai mare parte) şi antrenării pierderii urinare de calciu; osteoliza inflamatorie poate să apară la pacienţii cu gangrenă. Ea se suprapune adeseori peste osteoporoza ce apare în neuropatia diabetică, când afectează extremitatea distală a metatarsienelor şi falangelor, cu asociere de eritem dureros al pielii din zonă. Pot apărea fracturi spontane în aceste zone; osteoliza migratorie a şoldului şi genunchiului pot, de asemenea, să apară.

Tratamentul diabetului zaharat

Controlul glicemic (ţinte individualizate în funcţie de durata bolii, vârstă şi speranţa de viaţă, comorbidităţi, complicaţii micro- şi macrovasculare, nerecunoaşterea hipoglicemiei, consideraţii individuale) (tabelul 17.3).

Tabelul 17.3. Ţinte terapeutice în diabetul zaharat (modificat după[1, 2])

Categorii	Glicemie preprandială	Glicemie postprandială	Ale	Observaţii
Adulţi şi femei în afara sarcinii	70-130 mg/dl	<180 mg/dl (1-2 ore)	<7% <6,5 %	- pacienţi cu durată a bolii scurtă, speranţă lungă de viaţă şi fără patologie vasculară semnificativă; - pacienţi cu durată mare a bolii, complicaţii micro- şi macroangiopate avansate, speranţă de viată redusă, hipoglicemii severe
Diabet gestaţional	<95 mg/dl	<140 mg/dl (oră) <120 mg/dl (oră)		
Gravide cu DZ tip 1, 2	60-99 mg/dl	100-129 mg/dl	<6%	
Copii/tineri 0-6 ani 6-12 ani 13-19 ani	100-180 mg/dl 90-180 mg/dl 90-130 mg/dl		<8,5 % <8% <7,5 %	- glicemie înainte de culcare sau pe timpul nopţii: 110-200 mg%, - înainte de culcare sau pe timpul nopţii: 100-180 mg% - înainte de culcare sau pe timpul nopţii: 90- 150 mg%

Tratamentul nefarmacologic:

Optimizarea stilului de viaţă (OSV) include un regim alimentar adecvat, combaterea sedentarismului, abandonarea fumatului, scăderea consumului de alcool, reducerea ingestiei de sare, combaterea stresului psihic[2, 6, 8-10].

Nutriţia medical-terapeutică presupune: un necesar caloric adaptat la greutatea fiziologică şi consumul energetic; un raport al principiilor nutritive apropiat de cel normal: 50-55% hidraţi de carbon, 25-30% lipide (cu reducerea lipidelor saturate sub 7% din totalul caloric şi reducerea ingestiei de acizi graşi trans) şi 15-20% proteine (din care 50% sunt de origine animală); consumul de alimente cu hidraţi de carbon în cantitate redusă sau cu indice glicemic redus; ingestia fibrelor alimentare la o medie de 14 g fibre la 1000 calorii; ritmicitatea meselor se adaptează la terapia hipoglicemian-



tă, în general 5 prize alimentare/zi;[2, 9] pacientul va fi instruit să evalueze cantitatea de glucide din alimente: paste, orez, griş, cartofi gătite (20% glucide); pâine (50% glucide), mere, portocale (10% glucide); lapte, iaurt, caş, urdă (4% glucide) etc.

Exerciţiul fizic sistematic (150 min/săptămână) favorizează scăderea ponderală, ameliorează insulinorezistenţa şi controlul metabolic şi riscul cardiovascular. Intensitatea exerciţiului fizic este individualizată în funcţie de prezenţa complicaţiilor[1, 2]. Pacienţii vor fi instruiţi ca, în caz de exerciţiu fizic neplanificat, să ingere suplimentar glucide[6].

Tratamentul farmacologic

a) Medicamente antihiperglicemiante orale şi injectabile noninsulinice[2, 9]

- **biguanidele** (BG) (metformin) reprezintă prima opţiune terapeutică în DZ tip2, datorită efectelor de reducere a insulinorezistenţei periferice, reducere a producţiei hepatice de glucoză şi reducere a lipotoxicităţii; doza de metformin este de 1000-3000 mg/zi, în monoterapie sau asociat cu celelalte clase;
- **sulfonilureicele** (SU) (glibenclamid, glipizid, gliclazid, glimepirid, gliquidonă) îşi exercită efectul hipoglicemiant prin mecanisme pancreatice (creşterea secreţiei de insulină) şi extrapancreatice (creşterea sensibilităţii periferice la insulină, reducerea producţiei hepatice de glucoză);
- **metiglinidele** (MG) (repaglinidă, nateglinidă) au mecanism de acţiune similar cu sulfonilureicele, cu durată mai scurtă, fiind utilizate pentru corectarea hiperglicemiei postprandiale;
- **tiazolidindionele** (TZD) (pioglitazonă) reprezintă agonişti PPAR-gama şi acţionează prin ameliorarea sensibilităţii la insulină la nivelul ficatului, ţesutului adipos şi ţesutului muscular;
- **inhibitorii alfa-glucozidazei** (IAG) (acarboză, miglitol) acţionează prin reducerea scindării oligozaharidelor la nivelul enterocitelor, cu reducerea absorbţiei acestora şi scăderea glicemiei postprandiale;
- **incretinmimeticele** (IM) includ inhibitorii dipeptidil-peptidazei-4 (sitagliptin, saxagliptină, vildagliptin, linagliptin) şi analogii receptorului GLP-1 (exenatid, liraglutid - administraţi injectabil). Efectele hipoglicemiante se datorează ameliorării secreţiei de insulină, dependentă de glucoză, reducerii apoptozei beta-celulare, reducerii sintezei de glucagon, diminuării senzaţiei de foame, reducerii golirii gastrice etc.

Algoritmul terapeutic este centrat pe pacient, ţinând cont de stadiul bolii, ţintele terapeutice şi efectele secundare; monoterapie: metformin (dacă OSV nu este suficientă); dublă terapie: BG + SU, sau BG + TZD, sau BG + IM, sau BG + insulină bazală; triplă terapie: BG + SU + TZD sau IA, sau insulină[2, 8].

b) Insulinoterapia

Indicaţiile insulinoterapiei[1, 11]

• DZ tip 1 - insulina este, până în prezent, singurul medicament care asigură supravieţuirea

• DZ tip 2 în cazul:

- Eşecului terapiei cu antidiabetice neinsulinice în doze maxime tolerate;
- Contraindicaţiilor antidiabeticelor neinsulinice (afectare hepatică, renală etc.);
- Toleranţei reduse a antidiabeticelor neinsulinice, datorată reacţiilor adverse ale acestora;
- Episoade de stres metabolic acut (infecţii, abdomen acut, infarct miocardic, AVC etc.), pre -, intra - şi postoperator - necesar tranzitoriu de insulină;



- Complicaţiilor acute ale DZ (cetoacidoza diabetică, starea hiperglicemică hiperosmolară);
- Sarcina şi lactaţia;
- DZ gestaţional.

Tipuri de insuline şi farmacocinetica insulinelor (tabelul 17.4, figura 17.2)

- **Insuline prandiale** sunt reprezentate de analogii de insulină cu acţiune rapidă şi de insulinele cu durată scurtă de acţiune (regular). Se pot administra subcutanat şi sunt singurele care se pot administra intravenos, intramuscular şi în pompele de insulină. Farmacocinetica analogilor rapizi de insulină (debut al acţiunii mai rapid, momentul de acţiune maximă mai precoce, durată de acţiune totală efectivă mai redusă, comparativ cu insulinele umane cu durata scurtă de acţiune) implică o flexibilitate mai mare a tratamentului, un risc mai mic de hiperglicemie postprandială precoce şi de hipoglicemie postprandială tardivă.

Tabelul 17.4. Tipuri de insuline şi farmacocinetica insulinelor (modificat după[11, 12])

Tipuri de insulină	**Debut acţiune la**	**Acţiune maximă la**	**Durată acţiune**
Insuline prandiale			
Analogi de insuline cu acţiune rapidă: Lispro, Aspart, Glulisine	10-15 min	1-1,5 ore	3-5 ore
Insuline cu acţiune scurtă: Humulin R, Actrapid, Insuman Rapid	30-60 min	2-3 ore	6-8 ore
Insuline bazale			
Analogi de insuline cu acţiune lungă: Glargine, Detemir	2-4 ore	-	16-24 ore
Insuline cu acţiune intermediară: Humulin N, Insulatard, Insuman Bazai	1-3 ore	5-8 ore	14-18 ore
Insuline premixate			
Analogi de insuline premixate	10-15 min	1-1,5 h/5-8 ore	14-18 ore
Insuline premixate umane	30-60 min	2-3 h/5-8 ore	14-18 ore

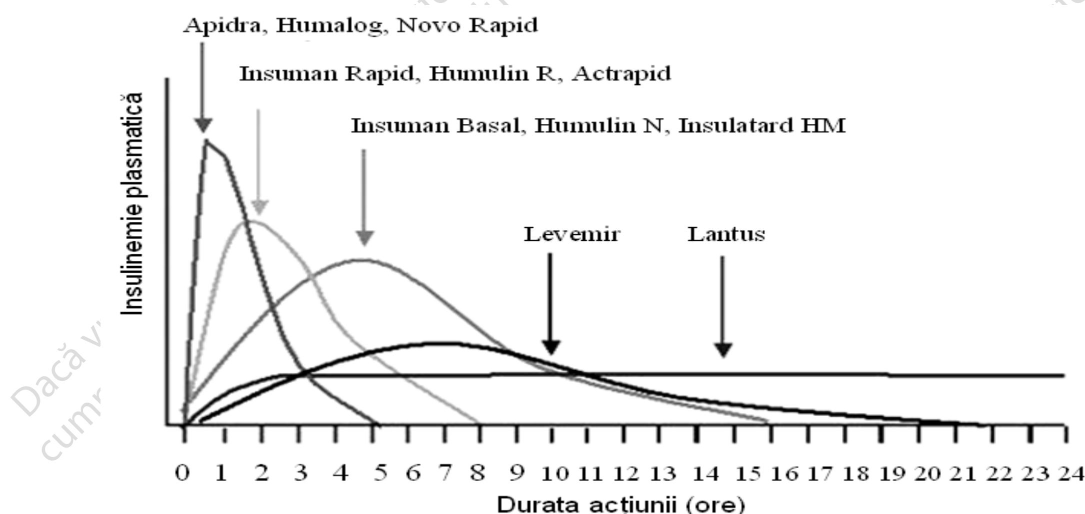


Figura 17.2. Farmacodinamica insulinelor (modificat după[13])



• **Insuline bazale** sunt reprezentate de insulinele cu durată intermediară (NPH; Neutral Protamine Hagedorn) şi analogii cu durată lungă de acţiune. Insulinele NPH au, comparativ cu analogii cu durată lungă de acţiune, risc mai mare de hipoglicemii nocturne datorat "vârfului" de acţiune al acestora, risc de hiperglicemie matinală datorat duratei reduse de acţiune şi reproductibilitate mai mică a efectului între diferite zile, la acelaşi pacient, datorită variabilităţii crescute a insulinelor NPH.

• **Amestecuri de insulină** se realizează între insuline prandiale şi bazale, în funcţie de compatibilitatea pH-ului acestora. Amestecurile de insuline se pot face în seringă, imediat înaintea administrării, sau există forme „premixate" de insuline. Formele premixate conţin, în proporţii variabile (25/75, 30/70, 50/50), insulină cu durată scurtă de acţiune sau analogi rapizi de insulină şi insulină NPH.

Scheme de insulinoterapie

• **Regimurile intensive de insulinoterapie** constau în injecţii multiple (>3 injecţii/zi) de insuline prandiale şi bazală. Terapia bazal-bolus şi perfuzia subcutanată continuă a insulinei prin pompa de insulină reprezintă tipuri de regimuri intensive de insulinoterapie. Aceste regimuri permit o flexibilitate crescută a orarului meselor, ajustarea continuă a dozelor de insulină în funcţie de glicemii, de cantitatea de glucide ingerată, de efortul fizic anticipat.

• **Regimurile convenţionale de insulină** constau în administrarea uneia sau a două injecţii de insulină pe zi. Se optează, în general, pentru insuline premixate. Aceste regimuri nu mimează secreţia fiziologică de insulină, impun un orar stabil al meselor, iar ajustarea dozelor de insulină se face numai pe baza glicemiilor din ziua precedentă.

Administrarea insulinei

Zonele recomandate pentru injectarea insulinei sunt: jumătatea inferioară a abdomenului cu excepţia unei zone circulare cu diametrul de 4-5 cm periombilical, feţele anterioare şi laterale ale braţelor şi coapselor, regiunile fesiere superioare.

Complicaţiile tratamentului cu insulină[14-16]

• **Hipoglicemia** la pacienţii cu insulinoterapie poate fi datorată: excesului de insulină prin erori de administrare, efortului fizic neprevăzut, erorilor alimentare etc.

• **Lipodistrofia** poate apărea la locul de injectare a insulinei dacă nu este respectată recomandarea de rotire a locului de administrare a insulinei. La nivelul zonelor de lipohipertrofie este modificată absorbţia insulinei.

• **Creşterea în greutate** poate apărea datorită: reducerii glicozuriei, efectului anabolizant al insulinei, ingestiei excesive de hidraţi de carbon de teama hipoglicemiilor, hipoglicemiilor corectate numai prin ingestie de alimente, fără ajustarea dozelor de medicaţie antidiabetică.

• **Neuropatia senzitivă hiperalgică, edemele, tulburările de refracţie** pot apărea după iniţierea insulinoterapiei datorită variaţiilor bruşte ale glicemiei.

• **Abcese la locul administrării** datorite nerespectării igienei la locul injectării insulinei.

• **Alergia la insulină** poate fi localizată sau generalizată (urticarie, angioedem, şoc anafilactic).

Locul insulinoterapiei în ghiduri

• În **DZ tip 1** insulinoterapia reprezintă singura opţiune terapeutică, alături de optimizarea stilului de viaţă. Se recomandă regimurile intensive de insulinoterapie (>3 injecţii/zi



sau pompa de insulină)[1]. Administrarea de analogi de insulină s-a asociat cu mai puţine episoade de hipoglicemie pentru aceeaşi scădere a HbA1c, aceştia fiind recomandaţi la pacienţii cu DZ tip 1.

• In **DZ tip 2** insulinoterapia este o opţiune pentru obţinerea şi menţinerea controlului glicemic în DZ tip 2, având în vedere existenţa disfuncţiei precoce a celulelor beta şi reducerea semnificativă a masei celulelor beta în istoria naturală a DZ tip 2, precum şi caracterul progresiv al acestor modificări fiziopatologice. Insulinoterapia se recomandă la pacienţii cu DZ tip 2 nou diagnosticat care au simptome semnificative, sugestive pentru diabet şi/sau valori crescute ale glicemiei (ex. >300-350 mg/dl) sau HbA1c (ex. 10,0-12,0%)[1, 8]. Insulina este recomandată şi în cazul în care prin monoterapie sau terapie combinată cu alte antidiabetice în doze maxime tolerate nu se obţine sau menţine valoarea ţintă a HbA1c timp de 3-6 luni[1].

Controlul factorilor de risc asociaţi (DLP, HTA etc.) prin măsuri specifice.

Profilaxia primară a DZ tip 2 vizează identificarea şi combaterea factorilor de risc (obezitate, sedentarism, istoric familial, prezenţa patologiei cardiovasculare, diabet gestaţional anterior, anomalii glicemice prediabetice etc.). **Nu există măsuri specifice pentru DZ tip 1.**

Profilaxia secundară vizează prevenirea instalării şi progresiei complicaţiilor cronice prin controlul metabolic şi al altor anomalii (DLP, status procoagulant, sindrom inflamator infraclinic, etc.).

Bibliografie

1. ADA. Position Statement. Standards of Medical Care in Diabetes - 2013. Diabetes Care 2013; 36 (1): SI 1- S66.
2. Moţa M., Popa S. Diabetul zaharat. în: Moţa M., Dincă M. (editori): Patologia Nutriţională Metabolică. Ed. Medicală Universitară Craiova 2010; p:147-251.
3. Standards of Medical Care in Diabetes, 2012. Diabetes Care 2012; 35, Suppl 1: S11-S49
4. AACE Diabetes Care Plan Guideline. Endocr Pract 2011; 17, Suppl 2: 14-38.
5. Ionescu Târgovişte C, Boţea Veronica. Diabetul zaharat: definiţie şi clasificare. în: Şerban V. (sub red.): Tratat român de Boli metabolice. Voi 1. Ed. Brumar, Timişoara 2010; p: 68-77.
6. Complicaţii şi boli asociate diabetului zaharat. în: Şerban V. (sub red.): Tratat român de Boli meta bolice. Voi. 2, Ed. Brumar, Timişoara 2010; p: 21-189.
7. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney internat 2013; 3(1): 63-90.
8. Karila L. (sub red.). Book des ECN. Ed Medicală Universitară Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca 201; p: 1231-1255.
9. înzucchi SE Bergenstal RM, et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Diabetes Care 2012; 35: 1364-1379.
10. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM et al. Macronutrients, food groups and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. Diabetes Care 2012; 35: 434- 445.
11. Cheng AYY, Zinman B. Principles of Insulin Therapy. In: Kahn CR (editor), Joslin's Diabetes Mellitus 2005: 659-670.
12. Vereşiu I.A. Insulina şi analogii de insulină. în: M Hâncu N, Roman G., Vereşiu IA (sub red.): Farmacoterapia diabetului zaharat. Ediţia a Il-a. Ed. Echinox Cluj-Napoca, 2005; p:28-61.



13. Moţa M. Compendiu - Diabet Zaharat Nutriţie Boli Metabolice. Ed. Med. Univ. Craiova 2002; p: 45-153.
14. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diabetes 2008; 32 (suppl 1): S62-S70.
15. Pickup JC, Renard E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care 2008; 31(2): S140-145.
16. American Association of Diabetes Educators. Position Statements - Continuous Subcutaneous Insulin therapy using a pump. Diabetes Care 2009.



CAPITOLUL V – HEMATOLOGIE-ONCOLOGIE

18. ANEMIILE

Hortensia Ioniță, Ioana Ioniță

18.1. ANEMIA FERIPRIVĂ

Introducere

Deficitul de fier (Fe) apare când aportul şi absorbţia de Fe sunt insuficiente pentru a reface pierderile organismului, iar epuizarea rezervelor de Fe determină scăderea hemoglobinei (Hb) şi anemie feriprivă.

I. Metabolismul fierului

A. *Distribuţia fierului*

Compuşii Fe sunt prezenţi în toate celulele şi în plasmă. Se găsesc fie în fracţiunea hem a unor proteine (hemoglobină, mioglobină), fie legaţi de o proteină (trans- ferina, feritina, hemosiderina). Aproximativ <0,2% se află în plasmă, sub formă de transferină (Tf), proteina majoră de transport a Fe, iar 70% din Fe în proteinele care conţin hemul[1]. Hemoglobina conţine 67% din cantitatea totală de Fe din organism. Mioglobina conţine 3%, iar alte proteine care conţin hemul (citocromii, catalaza, per- oxidaza) sunt până la <1%. Restul de Fe este stocat în organism sub două forme: feritina şi hemosiderina.

Feritina, principala formă de depozit a Fe, reprezintă Fe disponibil pentru o utilizare viitoare de către organism. Este formată dintr-un înveliş proteic şi un miez care conţine 4500 de atomi de Fe. Hemosiderina este alcătuită din agregate de feritină care au pierdut parţial învelişul proteic. Este o formă mai stabilă, dar mai puţin accesibilă şi solubilă a depozitului de Fe.

B. *Prezentare generală*

Fierul este folosit în principal pentru sinteza Hb. Este transportat prin plasmă legat de transferină. Cea mai mare parte provine din distrugerea zilnică a aproximativ 20 ml de eritrocite, care eliberează aproximativ 20 mg de Fe[1]. Restul de 5 mg pro-



vine din depozitele de Fe şi din absorbţia gastrointestinală. Fierul plasmatic este rapid preluat de către ţesutul eritropoietic din măduva osoasă (MO), o parte ajunge la celulele în diviziune şi alta în depozitele de Fe.

C. *Ciclul fierului*

Absorbţia fierului. Cantitatea medie de Fe din dieta zilnică este de aproximativ 7 mg/1000 kcal (10-15 mg/zi), doar 10% este absorbită. Fierul organic se absoarbe la nivelul intestinului, în principal în duoden. Fierul anorganic este mai slab absorbit.

Înainte de a fi absorbit, Fe feric (Fe^{3+}) este redus la Fe feros (Fe^{2+}). Mediul cu pH scăzut din porţiunea proximală a duodenului solubilizează alimentele şi eliberează Fe feric care este redus la Fe feros de citocromul b ca reductază ferică.

Fierul anorganic se leagă de alimente bogate în fitaţi şi fosfaţi care afectează absorbţia. Aceasta este stimulată de formarea complexelor cu peptidele din carne şi de vitamina C. Gradul de absorbţie al Fe este afectat de depozitele de Fe. Cu cât este mai mare deficitul de Fe, cu atât creşte şi absorbţia fierului. Activitatea eritropoietică crescută (anemii hemolitice), creşte absorbţia de Fe[1, 2].

Folosirea fierului de către celule

Fierul legat de transferină (Tf) este eliberat către eritrocite şi se leagă de receptorii specifici ai transferinei (TfRs). Odată ce Tf se ataşează la TfR, complexul este internalizat, Fe este eliberat în citosol şi Tf înapoiată în plasmă. Majoritatea Fe (80-90%) este folosit pentru Hb, mioglobină şi citocromi, o mică parte este folosit pentru enzimele non-heminice; este stocat de asemenea ca şi feritina[2].

Pierdere/eliminare a fierului

Nu există un mecanism fiziologic prin care Fe este eliminat din organism. Acesta se pierde prin degradarea celulelor în special celulele epiteliale de la nivel gastrointestinal, tegumentului, tubilor urinari şi prin menstruaţie.

II. Epuizarea rezervelor, deficitul de fier şi anemia feriprivă

Se deosebesc trei stadii secvenţiale până la epuizarea Fe din organsim:[2]

• Stadiul iniţial, depozitele de Fe sunt epuizate, dar rămâne suficient Fe, încât continuă producţia de eritrocite şi Hb rămâne normală. Fierul din ţesuturi rămâne normal, feritina începe să scadă.

• Dacă nivelul Fe din organism continuă să scadă, se epuizează şi Fe din ţesuturi, dar nu apare anemie. Feritina este scăzută, nivelul Tf este ridicat, Hb, volumul eritrocitar mediu (MCV) sunt în limite normale, pot exista câteva eritrocite hipocrome.

• În stadiul în care depozitele de Fe s-au epuizat în totalitate, nu mai este destul Fe pentru producţia eritrocitelor, apare anemia. Eritrocitele devin progresiv hipocrome şi microcitare, sunt afectate şi alte ţesuturi (unghii, limbă).

III. Prevalenţa deficitului de fier

Anemia feriprivă este cea mai obişnuită boală hematologică la nivel mondial, afectează între 500 milioane până la 2 miliarde de indivizi[2]. Apare mai frecvent la copii şcolari şi preşcolari, femeile aflate în perioada de fertilitate, vârstnici.

IV. Cauze ale deficitului de fier

A. *Cauze gastrointestinale ale deficitului de Fe*

Pierderile de sânge de la nivel gastrointestinal se iau în considerare la bărbaţii cu deficit de Fe şi la femeile la menopauza[3]. Colonoscopia, gastroscopia sunt investi-



gaţiile de început, dacă sunt negative, se indică endoscopie cu video-capsula. Cauzele sângerării gastrointestinale sunt redate în tabelul 18.1. Deficitul de Fe este mai frecvent la vegetarieni. Există şi alte cauze ale deficitului de Fe (tabelul 18.2).

Tabelul 18.1. Cauze de sângerare gastro-intestinală

1.	Esofagite
2.	Varice
3.	Ulcere
4.	Gastrite
5.	Ectazia *vasculară* gastrică antrală (sindrom GAVE)
6.	Malformaţii arterio-venoase
7.	Polipi
8.	Tumori
9.	Boală inflamatorie intestinală
10.	Infecţii parazitare
11.	Diverticul Meckel
12.	Enteropatia indusă de lapte (la copii)

Adaptat după Alice MA. “Iron deficiency”. In: Concise Guide to Hematology, First Edition. Edited by Alvin H. Schmaier, Hilland M. Lazarus, 2012

B. *Cauze ale deficitului de fier la copii*

Depozitul de Fe inadecvat la naştere (deficitul de Fe matern) şi prematuritatea au rol important, jumătate din depozitul de Fe la sugari este acumulat în ultima lună a vieţii fetale. Hemoragia maternofetală este un alt mecanism. Cantitatea inadecvată de Fe în dietă este importantă, copilul în creştere are nevoie de 0,5-1 µg de Fe pe zi, care nu poate fi furnizat doar de laptele matern[4, 5].

Tabelul 18.2. Alte cauze ale deficitului de fier

1.	Ginecologice
2.	Alăptarea
3.	Neoplasme ale vezicii urinare
4.	Epistaxis
5.	Donarea de sânge
6.	Hemoglobinuria
7.	Sângerare autoindusă (auto-flebotomie)
8.	Hemosideroza pulmonară
9.	Telangiectazia hemoragică ereditară.
10.	Anemia alergătorilor
11.	Pierderea de fier prin urină în caz de hemoliză intravasculară cronică

Adaptat după Alice MA. “Iron deficiency”. In: Concise Guide to Hematology, First Edition. Edited by Alvin H. Schmaier, Hilland M. Lazarus, 2012

C. *Cauze ale deficienţei de fier la femeile aflate în perioada fertilă Pierderea lunară la menstruaţie* la femeile sănătoase variază între 10-180 ml.

Cantitatea maximă de Fe într-o dietă normală (20 mg/zi) poate înlocui Fe din 60 ml sânge pierdut menstrual. **Pierderi de fier în timpul sarcinii şi la naştere,** cu fiecare



sarcină, o femeie pierde 500-700 mg de Fe; 250 mg acumulează fătul, restul se pierde prin placentă şi prin hemoragie[4, 5]. Femeile însărcinate au nevoie de Fe suplimentar 20-30 mg/zi, necesar şi în timpul alăptării.

Manifestări clinice

Pacienţii pot fi asimptomatici sau prezintă semne/simptome de anemie: oboseală, paloare, palpitaţii, vertij, cefalee, dispnee de efort. Sunt prezente semne sau simptome legate de cauzele care stau la baza deficitului de Fe:

Semne/simptome legate de efectele directe ale deficitului de Fe asupra ţesuturilor[1, 3]:

1. Glosită (limba roşie, netedă, lucioasă, cu atrofia papilelor).
2. Cheilită unghiulară (ulceraţii sau fisuri la colţurile gurii).
3. Modificări şi stricturi esofagiane (la joncţiunea dintre hipofaringe şi esofag).
4. Coilonichie (unghiile sunt concave în loc de convexe).
5. Sclerotica albastră.
6. Atrofie gastrică.
7. Pica (consumul obsesiv de substanţe fără valoare nutritivă; gheaţă, amidon).
8. Sindromul picioarelor neliniştite - incidenţă mare la cei cu deficit de Fe.
9. Trombocitoză, număr crescut de trombocite, din motive inexplicabile.
10. La copii, afectare psihomotorie şi dezvoltare mintală anormală.

Explorări paraclinice

Hemograma. Primul semn este creşterea RDW-ului, urmată de scădere a MCV. Anemia apare ulterior. **Frotiu de sânge periferic.** Sunt prezente eritrocite hipocrome, microcite, cu aniso- şi poikilocitoza, celule în semn de tras la ţintă; trombocitele pot fi crescute. **Dinamica deficitului de fier.** Nivelul seric al Fe scade, creşte capacitatea totală de legare a Fe (CTLF), iar depozitele de Fe din organism sunt epuizate. **O saturaţie a transferinei <10%, cu o CTLF crescută, confirmă diagnosticul deficitului de Fe la o persoană altfel sănătoasă. Feritina serică.** Reflecta depozitul de Fe al organismului. Dacă este <12 mg exprimă deficit de Fe. **Biopsia osteomedulară (puncţie MO). Confirmă diagnosticul, demonstrează lipsa fierului intracelular în normoblaştii din MO.**

Diagnostic diferenţial: anemia provocată de bolile cronice

în condiţii inflamatorii, citokinele acţionează pentru a sechestra Fe departe de circulaţia sângelui, deoarece anumite microorganisme folosesc Fe ca un factor de creştere. Aceste citokine cresc producţia unei peptide numită hepcidină[6].

Aceasta scade absorbţia Fe din intestin, diminuează exportul Fe din depozitul hepatic, scade nivelul transferinei şi CTLF. În anemia din bolile cronice scad nivelele serice de Fe, transferina şi CTLF. Feritina poate fi normală sau crescută.

Alte condiţii microcitare care mimează un deficit de fier (tabelul 18.3)

Tratamentul deficitului de fier vizează substituţia cu fier şi corectarea cauzelor. Substituţia orală este tratamentul cel mai folosit. Dozele utilizate pentru tratamentul oral sunt de 150-200 mg Fe elemental/zi. Fierul administrat pe cale orală poate provoca tulburări gastro-intestinale (greaţă şi constipaţie), scaun de culoare neagră; se administrează înainte de masă, se cresc treptat doza şi frecvenţa.



Absorbţia Fe administrat oral este afectată de anumite alimente (lactate, cereale) şi de inhibitori ai pompei de protoni. Lipsa de răspuns ridică următoarele suspiciuni: hemoragie în curs de desfăşurare, non-aderenţă la tratament medical, malabsorbţie de Fe, altă cauză a anemiei (deficit de acid folic), diagnostic iniţial incorect[2, 7]. După ce nivelul Hb se normalizează, Fe administrat pe cale orală se continuă încă 6 luni pentru refacerea depozitelor de Fe, altfel există riscul de recurenţă precoce a anemiei.

Tabelul 18.3. Alte anemii microcitare Thalasemia (alfa sau beta)

Alte hemoglobinopatii (hemoglobina Lepore, hemoglobina C, hemoglobina E)
Anemie sideroblastică (dobândită sau congenitală):
Congenitală (X-linked)
Dobândite: sindroame mielodisplazice Indusă de alcool intoxicaţia cu plumb deficit de vitamina B6 Izoniazidă
Anemie provocată de boli cronice

Adaptat după Alice MA. "Iron deficiency". In: Concise Guide to Hematology, First Edition. Edited by Alvin H. Schmaier, Hilland M. Lazarus, 2012

Fierul parenteral. Se indică atunci când pacientul prezintă intoleranţă la Fe administrat pe cale orală, când există malabsorbţie de Fe, sau o pierdere de Fe din tractul gastrointestinal, care nu poate fi menţinută prin substituţie pe cale orală. Există risc semnificativ de anafilaxie şi alte reacţii legate de perfuzie. Sunt disponibile mai multe preparate care conţin fier sucroză, fier dextran, sau complex de gluconat-sodiu şi fier.

Transfuziile de sânge. Fiecare unitate de sânge are 1 mg/ml de Fe şi va ridica valoarea Hb cu aproximativ 1 g/dl[1, 7]. Transfuzia este rezervată în cazul semnelor şi simptomelor clinice cardiovasculare şi a anemiei severe.

Bibliografie selectivă

1. Alice MA. Iron Deficiency. In: Concise Guide to Hematology, First Edition. Edited by Alvin H. Schmaier, Hilland M. Lazarus 2012.
2. Alvin H. Schmaier, Hilland M. Lazarus, Concise Guide to Hematology, First Edition. 2012.
3. Beutler E. Disorders of iron metabolism. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ et al., eds. Williams Hematology, 7th edn. New York: McGraw Hill 2006;p:511-553.
4. Cogswell ME, Looker AC, Pfeiffer CM, Cook JD, Lacher DA, Beard JL, Lynch SR, Grummer- Strawn LM et al. Assessment of iron deficiency in US preschool children and nonpregnant females of childbearing age: National Health and Nutrition Examination Survey 2003- 2006. Am J Clin Nutr 2009;89(5): 1334-42.
5. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron deficiency and child and maternal health. Am J Clin Nutr 2009; 89(3) :946S-950S.
6. Keel SB, Abkowitz JL. The microcytic red cell and the anemia of inflammation. New Engl J Med 2009;361(19): 1904-6.
7. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician 2007;75(5):671-8.



18.2 ANEMIILE HEMOLITICE DOBÂNDITE

Hortensia Ioniță, Ioana Ioniță

I. Principii generale

A. Anemia hemolitică

Hemoliza: se referă la supravieţuirea scurtă a eritrocitelor, în circulaţia sângelui înainte de a atinge durata de viaţă normală a lor. Măduva osoasă (MO) poate să crească producţia de eritrocite în încercarea de a compensa pierderile, de 6-8 ori peste normal, proces care implică creşterea producţiei de eritropoietină.

Anemia: defineşte cantitatea de eritrocite, măsurată ca hemoglobină (Hb) sau hematocrit (Ht), aflată sub limita inferioară a valorii normale pentru populaţia în curs de examinare. Hemoliza poate apărea în absenţa anemiei când MO compensează rata de pierdere a eritrocitelor, cu un nivel echivalent de producţie a acestora. Dacă producţia eritrocitelor nu compensează pierderea lor apare anemia[1].

B. **Manifestări clinice ale anemiilor hemolitice. Anemia (simptome nespecifîce pentru hemoliză)** oboseală, dispnee, paloare.

Simptome şi semne care pot fi legate de hemoliză, icter, apariţia calculilor biliari, splenomegalie. *Hemoliză extravasculară,* asociată cu icter, splenomegalie.

Hemoliză intravasculară, asociată cu febră, frisoane, tahicardie, insuficienţă renală, dureri lombare[1, 2].

C. **Explorări paraclinice** (tabelul 18.4)[1, 2]

Hemograma completă pentru determinarea Hb şi a indicilor eritrocitari.

Hemoglobina şi Ht stabilesc intensitatea hemolizei, în comparaţie cu capacitatea de compensare a MO. Volumul eritrocitar mediu (MCV) al eritrocitelor poate fi crescut datorită prezenţei unui număr crescut de reticulocite.

Tabelul 18.4. Teste diagnostice pentru evaluarea hemolizei

Hemograma completă (hemoglobina/hematocritul)
Număr de reticulocite
Lactat dehidrogenază serică (LDH)
Bilirubina serică - totală şi indirectă Testul antiglobulinic direct (testul Coombs)
Testul antiglobulinic indirect (testul Coombs)
Haptoglobina serică
Hemoglobina serică liberă
Analiza de urină (hemoglobina, urobilinogen)
Hemosiderină urinară
Aglutinine la rece
Aticorpi Donath-Landsteiner
Anticorpi anti-nucleari
Frotiul de sânge periferic
Flow citometria
Puncţie medulară aspiratorie şi biopsie

Adaptat după Scott D. Gitlin. „Acquired Hemolytic Anemias”. In: Concise Guide to Hematology, First edition, edited by Alvin H. Schmaier, Hillard M. Lazarus, 2012.



Numărul reticulocitelor, hematii tinere, mai puţin mature decât majoritatea hematiilor normale circulante. Reprezintă nivelul eritropoiezei MO şi rata de intrare a eritrocitelor în sângele periferic.

Lactat dehidrogenază serică crescută, eliberată din hematiile distruse.

Hemoglobina liberă în ser creşte în unele cazuri de hemoliza intravasculară, apare devreme în cursul hemolizei, se leagă de haptoglobină pentru a fi înlăturată din fluxul sanguin. Este identificată când nivelul de haptoglobină a fost epuizat. Asociată cu hemoglobinurie, dacă mecanismele de conservare (haptoglobină) au fost consumate.

Testul antiglobulinic direct (T. Coombs)[3]. Detectează prezenţa IgG sau a complementului C3 pe membrana eritrocitelor, semn distinctiv al anemiilor hemolitice mediate autoimun. *Test antiglobulinic indirect (T Coombs)*[3]. Detectează prezenţa anticorpilor direcţionaţi împotriva eritrocitelor din serul pacienţilor cu hemoliza mediată imun.

Bilirubina serică neconjugată (indirectă). Creşte ca urmare a eliberării sale din hematiile distruse. Este eliminată prin conjugare cu acidul glucuronic.

Analiza frotiului de sânge periferic: prezenţa eritrocitelor policromatofile (nuanţă albastră), a reticulocitelor şi a hematiilor nucleate demonstrează compensarea de către MO, prin eliberarea de celule eritroide progenitoare. Caracteristicile morfologice ale eritrocitelor contribuie la identificarea etiologiei hemolizei.

Haptoglobină plasmatică. Eliminată din circulaţie, după ce leagă Hb liberă din sânge. Scade odată cu hemoliza intravasculară.

Hemosiderina urinară. Rezultă din Fe eliberat din hematiile distruse, care se depozitează în celulele epiteliale renale (tubul proximal) înainte de a fi excretată în urină.

Se găseşte la cel puţin 2-3 zile după un episod de hemoliză.

Hemoglobina liberă în ser. Rezultă din Hb eliberată din eritrocite în vase, este crescută în hemoliza intravasculară. Se găseşte la scurt timp după ce începe hemoliza sau când nivelul de Hb liberă este mai mare decât haptoglobină disponibilă pentru a lega Hb. Prezentă în analiza de urină (hemoglobină, urobilinogen).

Teste speciale[1, 2]. *Testul aglutininelor la rece.* Detectează anticorpi (aglutinine) la rece (IgM), în serul pacientului. Aglutinarea apare când este prezent un anticorp aglutinant. *Anticorpii anti-nucleari* relevă boli autoimune care stau la baza hemolizei. *Puncţia aspiratorie medulară şi biopsia.* Rar sunt necesare; relevă hiperplazie eritroidă, evaluează răspunsul MO la hemoliză, evaluează procesele de infiltrare a MO. *Sideremia, CTLF, feritina:* deficitul de Fe apare când hemoliza este prelungită sau cronică. *Teste pentru anticorpi Donath-Landsteiner.* Anticorpii IgG care se leagă de eritrocite la temperaturi scăzute, fixează complementul şi apoi eritrocitele sunt distruse prin liza mediată de complement. Prezenţi, în hemoglobinuria paroxistică la rece, observată în diferite boli infecţioase.

II. Anemia hemolitică mediată imun (autoimună)

A. Tipuri de boală

- *Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la cald,*[2, 4]
- *Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la rece:* boala aglutininelor la rece.
- *Anemie cu anticorpi Donath-Landsteiner.* Hemoglobinuria paroxistică la rece.

B. Anemia hemolitică autoimună cu anticorpi la cald

- *Anticorpii se leagă direct* de antigenele de pe suprafaţa eritrocitului la 37° C, dar nu sunt capabili să aglutineaze hematiile. *Anticorpii care se leagă de eritrocite* sunt



eliminaţi din circulaţie în primul rând de către macrofagele splenice (sistemul reticulo-endotelial). Porţiunea Fc a anticorpilor se leagă de monocite/macrofage în circulaţia splenică şi complexul anticorp-eritrocit este eliminat din circulaţie. *Anticorpii sunt de tip IgG. Testul antiglobulinic direct:* pozitiv pentru IgG. *Frotiul de sânge periferic: micro- sferocite* - celule mici, dense, fără paloarea centrală a eritrocitului.

Localizarea primară a hemolizei: splina (extravasculară).

- **Boli subiacente asociate[5]:**
- Idiopatică.
- Boli limfoproliferative (leucemie limfocitară cronică, limfom non-Hodgkin).
- Boli ale ţesutului conjunctiv (lupus eritematos sistemic).
- Deficienţe ale sistemului imunitar (HIV, imunodeficienţa comună variabilă).
- Droguri (alfa-metil dopa, folosit în tratamentul hipertensiunii arteriale).

Manifestări clinice. Se constată: icter, splenomegalie, simptomele/semnele asociate cu boala subiacentă.

Diagnostic. Se bazează pe semne/simptome şi explorări paraclinice ale unei anemii hemolitice, de obicei extravasculare cu testul Coombs pozitiv.

Tratament. Acid folic (utilizat pentru cele mai multe forme de hemoliză, pentru a evita deficitul odată cu formarea reticulocitelor). În anemiile hemolitice autoimune secundare este esenţial tratamentul bolii de bază. în formele severe, acute sunt necesare transfuziile de masă eritrocitară[6].

Corticoterapia se administrează pentru scăderea producţiei de anticorpi şi pentru inhibarea distrugerii eritrocitelor în macrofagele splenice. Se utilizează prednisonul, în doze de 1 mg/kgcorp/zi. În caz de răspuns, doza se scade treptat şi se opreşte administrarea.

Splenectomia, considerată ca fiind linia a doua de tratament, după eşecul corticoterapiei sau în caz de contraindicaţii ale corticoterapiei. Îndepărtează principalul sediu al distrugerii eritrocitelor, scăzând de asemenea producţia de anticorpi.

Tratamentul imunosupresiv cu ciclofosfamidă (100-200 mg pe zi) şi azatioprină (100-200 mg pe zi) pot fi eficiente în scăderea producţiei de anticorpi[6].

Alcalozii de Vinca Roseea (vincristina, vinblastina) în perfuzii lente de 3-6 ore, pot "paraliza" temporar macrofagele scăzând distrugerea hematiilor.

Plasmafereza îndepărtează temporar o parte din anticorpi în hemolizele acute.

Doze mari de imunoglobuline intravenoase (IVIg), 1-5 g/kgcorp timp de 5 zile.

Mabthera - anticorp monoclonal anti CD20, în cazuri refractare, răspuns favorabil.

C. Boala aglutininelor la rece

Boli în care un autoanticorp IgM (aglutinare la rece), este îndreptat împotriva hematiilor, se leagă preferenţial de acestea la temperaturi scăzute (4°-18°C). După legarea de membrana eritrocitară, autoanticorpii IgM activează cascada complementului pe membrana eritrocitară, care determină legarea complementului C3b la membrana eritrocitară şi eventual fagocitoză. Severitatea bolii se corelează cu titrul de anticorpi şi cu abilitatea de a activa complementul[5, 6].

- Localizarea primară a hemolizei: macrofagele hepatice (extravascular).



• Anticorpii sunt de tip IgM, direcţionaţi împotriva antigenului I/i.
• Testul antiglobulinic direct: pozitiv pentru C3, negativ pentru IgG.
• Există două forme de boală a aglutininelor la rece:

Boală cronică apare la persoane vârstnice (decada a 5-a - 8-a), adesea asociată cu leucemie limfocitară cronică, limfom, macroglobulinemia Waldenstrom.

Boală acută apare la persoane mai tinere decât în cazul bolii cronice, are curs auto-limitat. Este asociată cu boli infecţioase: micoplasma pneumoniae (anti-I), mononucleoza infecţioasă (anti-i)[6].

Manifestări clinice: Aglutininele la rece induc acrocianoză (coloraţie violacee a degetelor, degetelor de la picioare, a nasului, lobul urechilor şi ulceraţii când expunerea la frig este severă şi prelungită). Se constată icter, splenomegalie friabilă, se poate rupe la o examinare viguroasă, simptomele/semnele asociate bolii subiacente.

Explorări paraclinice. Se constată aglutinine la rece (proba de sânge trebuie ţinută la cald după colectare), bilirubină serică şi LDH crescute, reticulocitoză, testul Coombs pozitiv pentru complement C_3; frotiul de sânge periferic relevă aglutinarea eritrocitelor, policromatofilie, sferocite[7].

Diagnosticul. Este al unei anemii hemolitice cu aglutinine la rece (mai ales intra-vasculare).

Tratament. Se administrează acid folic, tratarea bolii de bază. Se pot utiliza: agenţi alchilanţi (ciclofosfamida şi clorambucilul), α-interferonul, rituximab, fludarabină. Corticoizii nu dau rezultate ca în hemolizele cu anticorpi la cald. Splenectomia este ineficientă (hemoliza are loc mai ales intravascular). Plasmafereza este rezervată cazurilor grave.

D. Hemoglobinuria paroxistică la rece[2, 6]. Tulburare rară, 1% din anemiile hemolitice autoimune. Apare mai frecvent la copii după o infecţie virală recentă, sau la persoanele cu sifilis terţiar sau congenital. Este rezultatul unui anticorp circulant IgG, care se leagă de eritrocite la sistemul antigenic P la temperaturi scăzute, care fixează complementul C_1 şi C_2 şi apoi, după încălzirea la 37°C, activează cascada complementului care produce hemoliză.

Manifestări clinice. Simptomele apar după expunerea la frig. Se constată: febră, dureri lombare, dureri ale membrelor inferioare, crampe abdominale, rigiditate, hemo- globinurie, insuficienţă renală[6, 7].

Explorări paraclinice. Testul Coombs negativ, pentru că celulele acoperite cu anticorpi au fost lizate, anticorpi Donath-Landsteiner pozitivi.

Tratament: Evitarea temperaturilor scăzute. Tratament suportiv.

Bibliografie selectivă

1. Scott D. Gitlin. Aquired Hemolytic Anemias. In: Concise guide to Hematology, First Edition, edited by Alvin H.Schmaier,Hillard M. Lazarus 2012; p:75-90.
2. Ulrich Jager, Klaus Lechner. Autoimmune Hemolytic Anemia.ImHematology Basic Principles and Practice, by Ronald Hoffman et al. -sixth edition 2013; p: 614-627.



3. Zarandona JM, Yazer MH. The role of the Coombs test in evaluating hemolysis in adults. Can Med Assoc J 2006;174(3):305(7)
4. Friedberg RC, Johari VP. Autoimmune hemolytic anemia. In: Greer JP, Foerster J. Rodgers GM, et al, eds. Wintrobe's Clinical Hematology, 12th edn. Philadelphia: Lippincott Wiliams & Wilkins 2009; p: 956-977.
5. Dacie SJ: The Immune haemolytic anaemias: A century of exciting progress in understanding. Br J Haematol 2001;114:770.
6. Hoffman PC. Immune hemolytic anemia-selected topics. Hematology 2009; p: 80-86.
7. Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review. Wien Klin Wochenschr 2008; 120(5-6): 136-151.

18.3 DEFICITUL DE VITAMINĂ B12 ȘI ACID FOLIC

Hortensia Ioniță, Ioana Ioniță

A. Consideraţii generale

Vitamina B12 (vit. B12) şi folaţii sunt esenţiale pentru biosinteza nucleotidelor purinice şi pirimidinice. Sinteza defectuoasă a ADN-ului în celule rapid proliferative, hematopoietice/epiteliale - gastrointestinale/gonadale/fetale determină formarea celulelor megaloblastice cu valori crescute ale ADN-ului, care nu se divide, cu consecinţe clinice asupra celulelor afectate. Celulele megaloblastice au "disociere nucleo-citoplasmatică" (nucleu mare "imatur" cu citoplasmă relativ matură). Deficitul de vit. B12 sau folaţi determină anemie megaloblastică; deficitul de vit. B12 poate avea fenomene neuropsihiatrice[1].

B. Epidemiologie

1. Vitamina B12. Doza zilnică recomandată de vit. B12: bărbaţi/femei fără sarcină = 2,4 µg; femeile gravide = 2,6 µg; femeile care alăptează = 2,8 µg. Cobalamina este prezentă în principal în alimente de origine animală (carnea >10 µg/100 g; peşte, produse lactate, gălbenuş de ou, 1-10 µg/100 g; dieta non-vegetarienilor (5-7 µg/zi); lacto-ovo-vegetarienii consumă <0,5 µg/zi şi vegetarienii <0,1 µg/zi)[1, 2].

Vitamina B12 este depozitată (2000-5000 pg), din care 50% în ficat. Pierderi zilnice = 1 µg, modificări în aportul de vit. B12 se manifestă clinic după 5-10 ani. Ciclul zilnic al vit. B12 (5-10 pg/zi), se desfăşoară prin intermediul circulaţiei entero- hepatice, cu 75% reabsorbţie, întreruperea acestui ciclu (rezecţia ileală) determină pierderi mari prin fecale; simptomatologia clinică apare la aproximativ 3-4 ani.

2. Acidul folic (AF). Doza zilnică: bărbaţi adulţi/femei fără sarcină = 400 µg; femeile gravide = 600 µg pentru făt şi ţesuturile materne, femeile care alăptează = 500 µg[3]. Dieta echilibrată previne deficitul de AF, este insuficientă pentru cerinţe crescute de AF (tabelul 18.5).



Tabelul 18.5. Clasificarea deficitului de vitamina B12 şi deficit de acid folic

1. Deficitul de vitamina B12

A. Deficit nutriţional de vit. B12. Vegetarieni, sărăcia. Copiii alăptaţi de mame cu anemie pernicioasă

B. Evenimente intragastrice anormale (proteoliza inadecvată a alimentelor). Gastrită atrofică, cu hipoclorhidrie. Inhibitori de pompă de protoni, blocante H2

C. Pierderea/atrofia mucoasei gastrice (deficit FI). Gastrectomie totală sau parţială, distrugerea caustică. Anemie pernicioasă a adultului şi juvenilă.

D. Evenimente anormale în lumenul intestinului subţire

- Protează pancreatică inadecvată, insuficienţă (insuficienţă pancreatică), inactivarea proteazei pancreatice-(sindromul Zollinger-Ellison). Modificarea mediului luminai al vit. B12 în caz de bacteriemie în sindroame de stază (anse oarbe, pungi de diverticuloză, stricturi, fistule, anastomoză), tulburări de motilitate intestinală (sclerodermie), hipogamaglobulinemie şi *Diphyllobothrium latum*

E. Anomalii ale mucoasei ileale/receptorii FI vit. B12 (receptori Cubam)

- Receptori cubam absenţi sau diminuaţi- bypass ileal/rezecţie/fistulă
- Funcţie anormală a mucoasei/sprue tropical/ontropical, boala Crohn, ileita tuberculoasă, amiloidoza
- Defecte ale receptorilor Cubam- sindromul Imerslund Grasbeck ereditar
- Efecte ale medicamentelor- metformină, colestiramină, colchicină, neomicină

F. Anomalii în transportul vit. B12 plasmatică - deficienţă congenitală TCII, legătură defectuoasă a RTCII-vit. B12 (rară)

G. Anomalii metabolice - Erori enzimatice înnăscute (rare)

H. Tulburări dobândite: inhalarea oxidului de nitrat

2. Deficienţa de folaţi

A. Cauze nutriţionale

- Dietă incompletă -sărăcie şi foamete, persoane fizice instituţionalizate (boli psihiatrice)/boli cronice, hrănire prelungită a sugarilor cu lapte de capră, diete speciale de slăbire
- Dieta incompletă şi cerinţele sporite:
- Fiziologice - sarcină şi alăptare, prematuritate, hiperemeza gravidică, copilărie
- Patologice - Boli hematologice intrinseci (hemoliza cu eritropoieză compensatoare), hematopoieza anormală, infiltrarea măduvei cu boli maligne; - Boli dermatologice - psoriazis

B. Malabsorbţia folaţilor

- Cu mucoasă intestinală normală
- Droguri: sulfasalazine, pirimetamină, inhibitorii pompei de protoni
- Malabsorbţie deficitară ereditară de acid folic (rar)
- Cu anomalii ale mucoasei - sprue tropical/nontropical, enterita regională

C. Utilizare celulară inadecvată

- Transport defectiv de folaţi în lichidul cerebrospinal - deficit cerebral de folaţi
- Deficit ereditar enzimatic (rare)

D. Medicamentele. Antagoniştii folaţilor (metotrexat), alcool, sulfasalazină, triamteren, pirimetamină, trimetoprim-sulfametoxazol, difenilhidantoina, barbiturice

3. Anemii megaloblastice neprovocate de deficitul de vit. B12 sau de acid folic

A. **Tulburări congenitale ale sintezei ADN-ului, aciduria orotică, sindromul Lesch-Nyhan, anemia diseritropoietică congenitală**

B. **Tulburări dobândite ale sintezei ADN-ului:** deficit de tiamină, tumori maligne - eritroleucemie, toate medicamentele antineoplazice care inhibă sinteza ADN-ului.

Adaptat după Asok C. Anthony. "Vitamin-B12 *(Cobalamin) and folate deficiency". In: Concise Guide to Hematology, First Edition. Edited by Alvin H. Schmaier, Hilland M. Lazarus, 2012.

C. Fiziologia vitaminei B12

1. Transportul şi absorbţia normală

Cele două coenzime (deoxiadenosilcobalamin şi metilcobalamin) din produsele alimentare sunt eliberate de proteina transportoare, prin digestia peptică la pH gastric scă-



zut înainte de absorbţie. Vitamina B12 eliberată, se leagă de proteina salivară/gastrică R (haptocorrin) care este digerată de proteazele pancreatice, vit. B12 este transferată factorului intrinsec (FI) gastric.

Complexul FI-vit. B12 se leagă de receptorii FI-vit. B12 (receptori Cubam) la nivelul mucoasei ileale. În interiorul enterocitelor, vit. B12 este transferată transcobalaminei (TC)-II şi este eliberată în sânge. Complexul TC-II-vit. B12- se leagă de receptorii TC-II, care sunt internalizaţi prin endocitoză mediată de receptori[1, 2].

2. Procesarea celulară normală

Peste 95% din vit. B12 intracelular se leagă de deoxiadenosilcobalamin sau metilcobalamin. Deoxiadenosilcobalamina mitocondrială este coenzima pentru mutaza metilmalonil-CoA [converteşte metilmalonil-CoA la succinil-CoA, astfel produsele metabolismului propionat (metilmalonil-CoA) sunt uşor metabolizate].

Metilcobalamina citoplasmatică este coenzima pentru metionin-sintetază (catalizează transferul grupărilor metil de la methilcobalamină la homocisteină formând metionina; în timpul reacţiei, grupul metil- al 5-metiltetrahidrofolat (metil-THF) contribuie la regenerarea methilcobalaminei formând astfel THF, esenţial pentru a susţine metabolismul carbonului în interiorul celulelor)[1, 2].

Atunci când metionina este adenilată la adenosilmetionina-S, poate dona grupul metil pentru reacţia biologică de metilare care implică >80 proteine, fosfolipide, neurotransmitatori, ARN şi ADN-ul.

A. **Patogeneza deficitului de vitamină B12** (tabelul 18.5)

- **Deficienţele nutriţionale de vit. B12:** (vegetarianismul şi sărăcia).
- **Eliberare inadecvată a vit. B12 din proteinele alimentare.**
- **Secreţia absentă sau inadecvată a factorului intrinsec:** (Gastrectomia totală sau parţială). În anemia pernicioasă, distrugerea autoimună a celulelor fundusului gastric determină atrofie gastrică, absenţa FI şi aclorhidrie, urmate de malabsorbţie şi deficit de vit. B12.

Vârsta medie pentru anemie pernicioasă este de 60 de ani, sunt afectate toate vârstele şi rasele. Sunt prezenţi auto-anticorpi anti-FI aproximativ 60% în ser; şi aproximativ 75% în sucul gastric, iar 30% au istoric familial pozitiv. Se asociază cu boli autoimune (Graves, Hashimoto, vitiligo, boala Addison, hipoparatiroidism, miastenia gravis, diabet zaharat - tip I, hipogamaglobulinemie)[2].

- **Evenimente anormale care împiedică absorbţia vit. B12.** Gastrinom/sindromul Zollinger-Ellison.
- **Tulburări ale receptorilor FI sau ale mucoasei.** Ileonul terminal în porţiunea finală are cea mai mare densitate de receptori Cubam, îndepărtarea/bypass/disfuncţia duce la malabsorbţie severă a vit. B12.
- **Deficit dobândit de vit. B12.** Oxidul de azot neutralizează ireversibil vit. B12.

B. **Fiziologia folaţilor**

- **Absorbţia normală de folaţi.** Aproximativ 50% din folatul alimentar (poliglutamaţi) este biodisponibil după hidroliză la monoglutamat. Suprafaţa luminală (duoden/jejun) prin intermediul proteinei transportoare a AF facilitează transportul de AF în



enterocite, eliberat apoi în plasmă ca metil-THF. Nivelul de AF seric este determinat de aportul de AF din dietă şi circulaţia enterohepatică[2].

- **Transportul normal de folaţi:** Asimilarea celulară rapidă de metil-THF/AF se produce prin intermediul receptorilor de suprafaţă de mare afinitate ai AF. Receptorii AF-mediază endocitoza; prin intermediul transportorilor de AF sunt exportaţi folaţii din endozomi acidifiaţi în citoplasmă celulară, din placentă la fetus şi din plexurile coroide în lichidul cerebrospinal.
- **Metabolismul intracelular şi interacţiunea vit. B12-folaţi.** Metil-THF trebuie convertit în THF (prin intermediul metionin sintetazei), astfel THF poate fi poliglutamat şi păstrat pentru metabolismul grupării carbonului. Vit. B12 este un cofactor pentru această reacţie. THF este convertit la 10-formil-THF prin biosinteza de novo a purinelor, şi la metilen-THF. Odată cu inactivarea metionin-sintetazei în timpul deficitului de vit. B12, metil-THF nu este poliglutamat, se pierde extracelular, rezultând deficit de THF intracelular. Metilen-THF este folosit de timidilatsintetază pentru a sintetiza timidina şi ADN-ul, sau după conversia la metil-THF (via metilen-THF reductază) pentru sinteza metioninei[1, 2].

Deficitul de vit. B12 -poate răspunde la înlocuirea cu AF, deoarece acesta poate fi convertit la THF (prin dihidrofolat reductazei); alternativ, 5-formil-THF (acid folinic) evită metionin-sintetaza şi poate fi convertit la metilen-THF pentru sinteza ADN. Când metionin sintetaza este inhibată în timpul deficitului de vit. B12 sau de acid folic, există o acumulare de aminoacizi din grupul tiol, homocisteină, cu efecte nocive asupra organismului. Receptorii acidului folic din celulele tubulare renale proximale leagă şi întorc folaţii luminali în sânge.

F. Patogeneza deficitului de acid folic (tabelul 18.5).

- **Cauze nutriţionale (aport scăzut sau necesităţi crescute).**
- **Sarcina şi nou-născutul.** Deficitul de folat din perioada maternităţii predispune la prematuritate, greutate scăzută a sugarilor şi dezvoltarea anomaliilor fetale (defecte de tub neural/buză de iepure, palatoschizis/defecte endocardice), inclusiv anomalii comportamentale timpurii în copilărie[3, 4] (tabelul 18.5).

Deficienţa de folaţi la nivel cerebral: este cauzată de anticorpii receptorilor anti- folat care se leagă de receptorii de AF de pe plexul coroid şi împiedică transportul de AF în lichidul cefalorahidian. Aceşti auto-anticorpi umani se dezvoltă împotriva folaţilor legaţi de proteinele aflate în laptele de vacă. Prezentare neonatală (aproximativ 6 luni): agitaţie/insomnie, reducerea dezvoltării capului, retard psihomotor, hipotonie/ataxie, spasticitate, dischinezie, epilepsie şi chiar simptome de autism. Copiii afectaţi răspund la doze mari de acid folinic şi dietă fără lapte de vacă[5].

Malabsorbţia ereditară de AF se datorează mutaţiei la nivelul transportorului AF (intestinul/plexului coroid)[4, 5]. Prezintă anemie megaloblastică, diaree cronică, anomalii neurologice (convulsii/retard mintal). Răspunde la doze mari de acid folinic parenteral.

- **Sprue (celiac) tropical şi nontropical.** Răspunde la administrare orală (5 mg/zi) de AF timp de aproximativ 4-6 luni şi 250 mg de tetraciclină de 2 ori/zi la circa 60% dintre pacienţi. Sprue tropical cronic (>3 ani) asociat cu malabsorbţia de vit. B12 şi deficienţă de fier/piridoxină/tiamină[6].



• Medicamente
a. Trimetoprim, pirimetamina sau metotrexat inhibă dihidrofolat reductaza.
b. Sulfasalazina inhibă transportorii de AF (anemie hemolitică cu corpi Heinz).
c. Pirimetamina/inhibitorii pompei de protoni inhibă transportorii de AF.
d. Contraceptivele orale cresc catabolismul acidului folic.
e. Anticonvulsivantele reduc absorbţia şi induc enzimele microzomale hepatice.
f. Antineoplazicele şi antiretrovirale antinucleoside (azidotimidina) perturbă sinteza ADN-ului independent de folaţi/vit. B12.

G. Manifestarea clinică a deficitului de AF/vit. B12

a. Vitamina B12 - se dezvoltă insidios, iar pacienţii cu deficit de AF, hrăniţi necorespunzător, au deficienţe multiple de vitamine.

b. Condiţia de bază care predispune la deficitul de AF se va manifesta cu aproximativ 6 luni înainte şi domină tabloul clinic.

c. În ţările în curs de dezvoltare, deficienţa nutriţională de vit. B12 se manifestă cu pancitopenie, hepatosplenomegalie uşoară, febră şi trombocitopenie, cu manifestări neuropsihiatrice dezvoltate în evoluţie.

d. Megaloblastoza cu hemoliza intramedulară determină paloare şi icter.

Manifestările clinice. Pot fi dominate de condiţia de bază care a cauzat **deficitul de vitamina B12 sau de** AF (tabelul 18.5). Se constată următoarele modificări "sistemice"[1, 2, 7]:

• Pancitopenie hematologică cu măduvă osoasă megaloblastică.
• Insuficienţă cardiacă congestivă secundară anemiei.
• Modificări gastrointestinale şi glosită cu limbă roşie cu suprafaţă netedă, depapilată.
• Hiperpigmentare dermatologică a pielii şi încărunţire prematură.
• Infertilitate, sterilitate, epiteliu cervical megaloblastic imitând displazia de col uterin.
• Deficienţe psihiatrice.
• Manifestarea neurologică sugerează asocierea deficitului de vit.B12 - sau boală sistemică adiţională (alcoolism cu deficit de AF şi tiamină).

• **Deficitul de vit. B12 prezintă:**
• Manifestări hematologice dominante.
• Boală neurologică: demielinizare neuniformă exprimată clinic cu anomalii cerebrale şi degenerescenţă combinată subacută a măduvei spinării.
• Coloana dorsală (segmente toracice) cu implicarea contiguă a tractului corticospinal, spinotalamic şi spinocerebelar şi neuropatie periferică.
• Paresteziile apar timpuriu cu pierderea funcţiei senzitive în degetul arătător; diminuarea sensibilităţii vibratorii; semnul Romberg; incontinenţă urinară şi intestinală, pareza nervilor cranieni, demenţă/psihoză/tulburări de dispoziţie.

Pacienţii cu **hiperhomocisteinemie cronică** (deficit prelungit de vit. **B12/AF)**[8, 9], prezintă:

• Boală ocluzivă vasculară (accidente vasculare cerebrale, insuficienţă renală în stadiu uremic, tromboangeită obliterantă, ateroscleroză aortică, tromboembolism arterial şi venos).
• Boală vasculară ocluzivă a placentei cu complicaţii ale sarcinii (preeclampsie,



dezlipire de placentă, infarct placentar, avort recurent), sau dezvoltare anormală a sarcinii (naştere înainte de termen, defecte ale tubului neural, defecte cardiace congenitale, şi retard de creştere intrauterină).

• Osteopenia cu fracturi osoase.

Manifestările clinice ale pacienţilor cu deficienţe de lungă durată netratate pot fi: fracturi de şold şi degenerescenţa maculară legată de vârstă, atac cerebral, funcţie cognitivă scăzută la adulţi, tulburări ale auzului pentru sunetele de frecvenţă joasă la adultul vârstnic. • **Copii născuţi de mame cu deficit de vit. B12/AF** în timpul sarcinii pot prezenta performanţă neurocognitivă redusă şi anomalii comportamentale[10, 11].

H. Diagnostic

Există trei etape consecutive:

• **Recunoaşterea** anemiei megaloblastice sau prezentarea neurologică potenţial legată de vit. B12.

• **Constatarea deficitului** de AF/vit. B12 cu relevanţă în tabloul clinic.

• **Identificarea bolii de bază** şi mecanismul care ar putea provoca deficitul (tabelul 18.5).

I. Examene paraclinice

1. Megaloblastoza. Hemograma completă (pancitopenie de grade diferite): Anemie macrocitară, cu creşterea constantă a MCV-ului (Hb aproximativ 5g/dl - uneori); reticulocitopenie. Neutropenie şi trombocitopenie (rar neutrofile <1000/µl sau trombocite <50.000/µl. Hemoliza intramedulară (LDH şi bilirubina crescute, haptoglobina scăzută).

2. Frotiu periferic.

• Macro-ovalocite (aproximativ 14 µm).

• Neutrofile polimorfonucleare hipersegmentate (5% cu 5 lobi - sau 1%, cu 6-lobi)

• Megalotrombocite.

• Eritroblaşti nucleaţi (rar).

• Anemia megaloblastică poate fi mascată de asocierea cu deficitul de Fe/talasmie (indiciu: leucocite polimorfonucleare hipersegmentate în frotiu).

3. Nivelul AF şi al vit. B12 se corelează cu manifestările clinice sugestive. În cazul în care rezultatele testelor pentru deficit de AF/vit. B12 sunt normale sau ambigue, se utilizează nivelul metaboliţilor.

4. Nivelul metaboliţilor - homocisteină şi acid metilmalonic (AMM)[8, 9]

Standarde esenţiale pentru confirmarea deficitului de vit. B12: homocisteină serică şi AMM cresc proporţional cu severitatea deficitului. AMM seric crescut în >95%, cu confirmare clinică a deficitului de vit. B12. Homocisteină serică ridicată în ambele deficite, atât de vit. B12, cât şi de AF. Creşterea ambilor metaboliţi nu poate diferenţia între deficitul pur de vit. B12 sau deficit combinat (vit. B12/AF).

5. Examinarea MO. Hiperplazie triliniară cu hematopoieză megaloblastică.



• Megaloblastoză cu megaloblaşti ortocromatici cu nuclei cu structură fină, reticulară, imaturi şi citoplasmă hemoglobinizată.

• Leucopoieză megaloblastică patognomonică, metamielocite, gigante (20-30 µm), leucocite polimorfonucleare hipersegmentate.

• Megacariocite megaloblastice cu hipersegmentare complexă.

J. Determinarea cauzelor deficitului de vitamine

Sunt importante istoricul/examinarea fizică şi utilizarea judicioasă a testelor de laborator: anticorpii anti-FI sunt prezenţi la aproximativ 60% pacienţi cu anemia pernicioasă. Examen parazitar. Anticorpi antitransglutaminază tisulară de tip IgA, lipază, gastrină. Biopsie intestinală. Studiile radiografice de contrast (stază/stricturi/fistule)[1, 2].

Pentru pacienţii tineri (FI gastric/aclorhidria, ADN-ul pentru mutaţiile receptorilor cubam/transportorii de AF, sau anticorpii antireceptor seric pentru AF.

K. Diagnosticul diferenţial - anemie macrocitară (figura 18.1).

L. Tratament

La pacientul decompensat, imediat după determinarea nivelului AF/vit. B12/nivelul metaboliţilor (puncţia MO pentru confirmare) se administrează transfuzie cu o unitate de eritrocite şi diuretice pentru a evita edemul pulmonar acut[12]. Administrarea unei doze de vit. B12 şi folaţi (1 mg folaţi şi 1 mg vit. B12 parenteral).

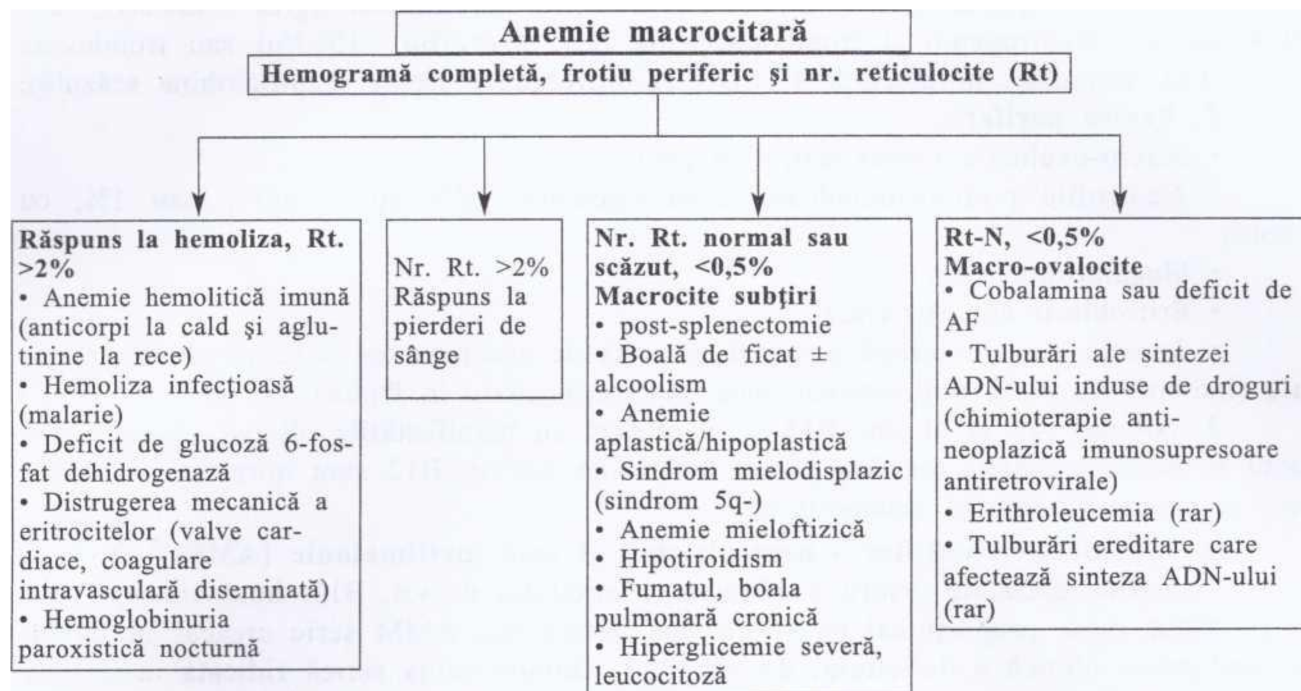


Figura 18.1. Algoritm pentru evaluarea unui pacient cu macrocitoza*. (Adaptat după Antony AC. Megaloblastic Anemias, Chapter 170. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine, 23rd edn. Saunders-Elsevier, 2008:1231 - 41.)



Dozajul medicamentelor. Substituţia vit. B12: 1 mg IM/SC cianocobalamină/zi (săptămâna 1), 1 mg de două ori pe săpt. (săptămâna 2), 1 mg/săpt timp de 4 săptămâni, apoi 1 mg/lună pentru restul vieţii. Alternativ, după umplerea rapidă a depozitelor de vit. B12 în prima lună, se administrează 2 mg de vit. B12 - oral pe zi (1% absorbit zilnic prin difuziune pasivă).

Pacienţii cu malabsorbţia vit. B12 necesită minim 1 mg vit/B12/zi administrată oral. Vegetarienii/pacienţii săraci: înlocuirea rapidă a depozitelor de vit. B12 prin administrare orală 2 mg/zi timp de 3 luni, apoi zilnic 5-10 pg/zi pe tot parcursul vieţii. Deficitul subclinic de vit. B12, se poate aştepta până la apariţia simptomelor, sau tratament preventiv timp de 6 luni pe cale orală cu vit. B12 - 2 mg/zi, apoi reexaminare cu atenţie asupra disfuncţiilor cognitive. Acidul folic 1-5 mg/zi asigură un necesar suficient.

M. Profilaxia deficitului de vitamină B12 şi folaţi (tabelul 18.6)[2]

Tabelul 18.6. Profilaxia cu vitamina B12 sau acid folic

A. Profilaxia cu vitamina B12:
Copii cu deficit de vit. B12-datorat mamelor
Vegetarienii, dieta săracilor (alimente bogate în B12 sau 5-10 µg vit. B12/pe zi oral) Post-gastrectomie (1 µg/zi, oral pe tot parcursul vieţii şi Fe)
Malabsorbţia vit. B12 indiferent de mecanism (tabelul 18.5) (1-2 µg vit. B12/zi oral)
B. Suplimentarea periconcepţională cu acid folic*:
Femeile sănătoase aflate în perioada fertilă (400 µg de AF/zi)
Femeile cu copii cu defect anterior de tub neural - (4 µg/zi de AF)
Femeile în perioada fertilă care iau anticonvulsivante (1 µg AF/zi).
C. Suplimentarea cu acid folic administrat zilnic*
Copii prematuri Mamele care alăptează
Hemoliza cronică/boli mieloproliferative (1 µg/zi)
Pentru a reduce toxicitatea metotrexatului (artrită reumatoidă/psoriazis) (1 µg/zi).

"Dacă acidul folic este administrat la un pacient cu deficit de vit. B12, pacientul poate dezvolta deteriorare neurologică progresivă".
Adaptat după Asok C. Anthony. Vitamin-B12* (Cobalamin) and folate deficiency". In: Concise Guide to Hematology, First Edition. Edited by Alvin H. Schmaier, Hilland M. Lazarus, 2012.

N. Cauzele răspunsului incomplet.

Diagnostic greşit, deficienţă asociată netratată (deficienţă de fier/tiroidiană), infecţii *(paravirusul B19),* uremie, medicamente care perturbă ADN-ul (antiretrovirale/antimetaboliţi).

O. Prognostic.

Răspunsul la administrarea de vit. B12 - este îmbunătăţirea stării generale, hematopoieza megaloblastică revine la normal în 12 ore. Neutrofilele polimorfonucleare hipersegmentate rămân în frotiul de sângele periferic 14 zile. Reticulocitele ating un vârf în 5-8 zile. Hemoleucograma se normalizează în termen de 3 luni. Anomaliile neurologice se îmbunătăţesc la aproximativ 90% dintre pacienţii cu degenerare combinată subacută, şi cele mai multe semne/simptome sunt reversibile <3 luni.

Bibliografie selectivă

1. Asok C. Antony. Vitamin-B12 (Cobalamin) and Folate Deficiency. In: "Concise Guide to Hematology", First Edition. Edited by Alvin H. Schmaier, Hilland M. Lazarus, 2012.



2. "Concise Guide to Hematology", First Edition. Edited by Alvin H. Schmaier, Hilland M. Lazarus, 2012.
3. Timmermans S, Jaddoe VW, Hofman A, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA. Peri- conception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. Br J Nutr 2009;102:777-85.
4. Antony AC. In utero physiology: role of folic acid in nutrient delivery and fetal development. Am J Clin Nutr 2007;85:598S-603S.
5. Ramaekers VT, Blau N, Sequeira JM et al. Folate receptor autoimmunity and cerebral folate deficiency in low-functioning autism with neurological deficits. Neuropediatrics 2007;38:276-81.
6. Zhao R, Min SH, Qiu A et al. The spectrum of mutations in the PCFT gene, coding for an intestinal folate transporter, that are the basis for hereditary folate malabsorption. Blood 2007;110:1147-52.
7. Yang Q, Botto LD, Erickson JD et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. Circulation 2006;113:1335-43.
8. Spence JD. Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention? Lancet Neurol 2007;6:830-8.
9. Khan U, Crossley C, Kalra L et al. Homocysteine and its relationship to stroke subtypes in a UK black population: the south London ethnicity and stroke study. Stroke 2008;39:2943-9.
10. De Wals P, Tairou F, Van Allen Ml et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. New Engl J Med 2007;357:135-42.
11. Schorah C, Smithells D. Folic acid and the prevention of neural tube defects. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009;85:254-9. And Czeizel AE. Periconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and other congenital abnormalities. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009;85:260-68.
12. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood 2008;112:2214-2221.



19. LEUCEMIA ACUTĂ SI CRONICĂ MIELOCITARĂ, LIMFOCITARĂ

Galafteon Oltean

Leucemiile acute

Cadru nosologic. Definiţie. Leucemiile acute (LA) sunt un grup heterogen de boli neoplazice care afectează celulele stem hematopoietice şi celulele parţial direcţionate spre o anumită serie celulară, cu oprirea într-un stadiu precoce al diferenţierii şi proliferare clonală de celule imature (blaşti) în măduva osoasă şi teritoriile extramedulare. Consecinţa fiziopatologică a alterării funcţiei măduvei osoase (proliferarea excesivă cu invadarea ţesuturilor limfo-hematopoietice; blocarea totală a maturaţiei şi diferenţierii; afectarea citodiabazei) va fi suspendarea hematopoiezei, cu scăderea tuturor elementelor sanguine mature centrale şi periferice selectându-se numai celulele tinere maligne proliferante[1].

Proliferarea blastică are ca rezultat supresia clonelor normale şi apariţia sindromului de insuficienţă medulară, exprimat clinic prin anemie, infecţii şi hemoragii.

După celula de origine, LA sunt împărţite în două mari categorii, cu caracteristici clinico-hematologice şi prognostice distincte: LA mieloide (LAM) rezultate din transformarea malignă a celulei stem mieloide sau a progenitorilor mieloizi, şi LA limfoblastice (LAL) rezultate din transformarea malignă a celulei stem limfoide[2].

Leucemiile acute mieloide (LAM)

Epidemiologie. LAM poate afecta toate grupele de vârstă. Este mai frecventă la adulţi, cu o incidenţă de aproximativ 3/100.000/an şi care creşte odată cu vârsta (vârsta medie 64 de ani); este rară la copii sub vârsta de 15 ani. Incidenţa LA este mai crescută în ţările industrializate şi în mediul urban. Incidenţa este uşor mai crescută la bărbaţi decât la femei, fapt explicat prin incidenţa mai crescută a sindroamelor mielo- displazice (SMD) la bărbaţi (cu evoluţie frecventă înspre o LAM), precum şi în legătură cu expunerea la factori ocupaţionali[1, 2].

Etiopatogenie. Etiologia nu este complet clarificată. Deşi la majoritatea pacienţilor care se prezintă cu LAM de novo nu pot fi identificaţi factori de risc, sunt totuşi incriminate mai multe grupe de factori cu rol favorizant:

- *factori genetici sau constituţionali*: anomalii cromozomiale congenitale (sindrom Down, sindrom Klinefelter, trisomia X), anemia Fanconi, sindromul ataxie-teleangiectazie, deficite imune (sindromul Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia legată de sex etc.); de regulă, aceşti pacienţi dezvoltă o LAM în copilărie;

- *factori de mediu:* agenţi fizici (radiaţii ionizante şi electromagnetice: raze x, raze gamma, neutroni, izotopi radioactivi; cu deosebire în etapa prenatală) sau chimici (medicamente precum citostatice, cloramfenicol, paracetamol, fenilbutazonă); expunerea la solvenţi organici (benzen, toluen) sau la ierbicide şi pesticide, la coloranţi şi vop-



sele, asociată cu anemie aplastică şi pancitopenie, cu dezvoltarea frecventă a unei LAM; expunerea la fumat[3];

- *expunerea anterioară la agenţi chimioterapeutici* utilizaţi pentru alte cancere (de exemplu cancer de sân tratat cu doxorubicină şi ciclofosfamidă); sunt descrise două grupe de LAM: 1) după expunere la agenţi alkilanţi şi o fază de latenţă de 3-5 ani (adesea cu o fază de mielodisplazie preleucemică şi cu prezenţa 5q- sau monosomie 7); 2) după expunere la inhibitori de topoisomeraze 2 (cu o fază de latenţă de doar 9 - 1 2 luni)[1, 4];
- *LAM poate fi secundară* progresiei unui SMD, unei boli cronice mieloprolife- rative (policitemia vera, leucemia mieloidă cronică, trombocitemia esenţială) sau hemoglobinuriei paroxistice nocturne. Sunt descrise şi cazuri de sindroame familiale LAM-SMD.

Patogenetic, precursorii nediferenţiaţi patologici provin dintr-o singură celulă stem hematopoietică (boală clonală) la nivelul căreia apar anomalii citogenetice ce interesează gene implicate în creşterea şi diferenţierea celulară normală. Procesul de leucemogeneză se desfăşoară în etape (multistep), prin modificări succesive, iniţial la nivelul unor gene codificatoare de factor de transcripţie (NPM1 - nucleophosminl, RARa - retinoid acid receptor a etc.), iar ulterior la nivelul unor gene implicate în proliferarea celulară (codificatoare de tirozin-kinaze: FLT3, c-kit etc.). De asemenea, sunt afectate inhibiţia de contact intercelulară, celulele NK ("natural killer") şi alţi factori implicaţi în răspunsul imun. Proliferarea autonomă şi acumularea în organele hematopoietice a celulelor maligne duce la substituirea progresivă a populaţiei medulare normale (cu apariţia anemiei, trombocitopeniei şi neutropeniei) şi descărcarea ulterioară a blaştilor în sângele periferic[5].

În *LA promielocitară* se produce o translocaţie t (15;17) cu formarea unei proteine de fuziune PML-RARa. Aceasta va determina fixarea puternică a receptorului acidului retinoic de un factor nuclear corepresor, iar gena acidului retinoic nu mai poate fi activată de dozele fiziologice de acid retinoic apărând o represie/blocare a transcripţiei şi ca atare, a diferenţierii celulare[6, 7].

Clasificarea LAM

Clasificarea morfologică FAB a LAM (dată de Grupul de Lucru Franco- Americano-Britanic) cuprinde următoarele tipuri:

- M0 LA nediferenţiată, nu poate fi diagnosticată morfologic, ci doar prin imuno-fenotipare; 3% din cazuri;
- M1 LA mieloblastică fără maturaţie (10% promielocite/mielocite sau monocite; pot conţine corpi Auer); 20% din cazuri;
- M2 LAM cu maturaţie (>10% promielocite/mielocite; 20% monocite; prezenţa de corpi Auer; încadrează forma cu t (8; 21); 30% din cazuri;
- M3 LA promielocitară (30% promielocite hipergranulare; prezintă t (15; 17); 10% din cazuri; pot exista şi forme microgranulare de boală;
- M4 LA mielomonoblastică, cu 20% blaşti şi promielocite; >20% diferenţiere monocitară; 20% din cazuri;
- M5 LA monoblastică cu componentă monocitară 80%; 10-15% din cazuri;

Cuprinde: M5a monoblastică fără diferenţiere, cu monoblaşti 80% din componenta monocitară; M5b monoblastică cu diferenţiere: monoblaşti 80% din componenta monocitară;

- M6 Eritroleucemia acută: eritroblaşti 50% din celulele medulare; mieloblaşti 30% din celulele medulare non-eritroide;



- M7 LA megacarioblastică (mielofibroza acută): megacarioblaşti evidenţiaţi cu precizie doar prin imunofenotipare (CD61, CD41a, CD42b) sau prin microscopie electronică.

Clasificarea OMS a LAM se bazează pe analiza citogenetică (cu rol major în orientarea prognostică şi terapeutică)[1, 2, 5]. Aspectele moleculare citogenetice şi citochimice sunt încorporate şi completează datele clasificării morfologice FAB.

• *LAM cu anomalii citogenetice recurente*
- LAM cu t (8;21)
- LAM cu eozinofile medulare anormale şi inv 16 sau t (16; 16)
- LA promielocitară cu t (15; 17) şi variantele
- LAM cu anomalii 11 q23

• *LAM cu displazie multiliniară*
- după SMD sau SMD/SMP
- fără antecedente de SMD sau SMD/SMP, dar cu displazie în >50% din celulele a două sau mai multe linii

• *LAM în legătură cu tratamente efectuate pentru LAM sau SMD*
- după agenţi alkilanţi/radioterapie
- după inhibitori de topoisomeraza II

• *LAM neclasificate altfel (corespunzător unor subtipuri FAB)*
- LAM cu diferenţiere minimă (FAB M0)
- LAM fără maturaţie (FAB Ml)
- LAM cu maturaţie (FAB M2)
- LAM mielo-monocitară (FAB M4, M5)
- Eritroleucemia acută (FAB M6)
- LA megacariocitară (FAB M7)
- LA cu bazofile
- Panmieloza acută cu mielofibroză (mielofibroza acută)
- Sarcomul mieloid

Manifestări clinice

Debutul LAM este cel mai adesea insidios, dar rapid progresiv (1-2 săptămâni), cu conturarea tuturor simptomelor şi semnelor[1].

1. Tabloul clinic este dominat de manifestările *dependente de insuficienţa medulară*:

- *sindromul anemic* (astenie, palpitaţii, dispnee de efort, paloare) cu agravarea progresivă, putând ajunge în 2-4 săptămâni la 4-5 g Hgb/100 ml;

- *sindromul infecţios* pe fondul neutropeniei (sub 1000/mm^3), cu febră de tip septic, angină ulcero-necrotică, ulceraţii bucale, amigdalite acute supurate, infecţii respiratorii (pneumonie), infecţii cutanate, poate constitui semnul inaugural al bolii. Este datorat infecţiei cu cei mai variaţi germeni microbieni (îndeosebi pseudomonas) sau cu ciuperci (candida), iar în cazul infecţiilor cutanate sunt incriminaţi stafilococi şi streptococi;

- *sindromul hemoragipar* (pe fondul trombocitopeniei severe şi progresive sau/şi al coagulopatiei rezultate din CID) manifestat prin epistaxis, gingivoragii, echimoze, sufuziuni, metroragii, hemoptizii, hemoragii digestive, cerebrale, meningiene sau retiniene şi retroorbitale; în LAM promielocitară apare un sindrom de coagulare intravasculară diseminată (CID) produs de tromboplastina eliberată din granulaţiile promielocitelor.



2. Pot fi prezente şi *manifestări produse prin infiltrarea leucemică în organe şi ţesuturi:* creşterea presiunii în măduva osoasă (în cazurile cu încărcare leucemică mare), afectare osteo-articulară cu infiltraţia cavităţii osoase şi a periostului (dureri osoase sau articulare uneori cu tumefacţie inflamatorie); *manifestări cutanate şi mucoase* (îndeosebi în LAM cu componentă monocitară - M4, M5), tipice fiind hipertrofia gingivală sau infiltrările leucemice cutanate; *semne de leucostază* (în cazurile cu număr leucocitar 100.000/mm^3): hipoxie, confuzie, hemoragii retiniene, opacităţi pulmonare; *adenopatiile, hepatosplenomegalia, afectarea sistemului nervos central (SNC)* sunt rare în LAM la adult (doar în unele cazuri cu M4, M5).

Examinări paraclinice

1. *Examenul sângelui periferic.* Hemograma: anemie de tip aregenerativ progresivă, în unele cazuri foarte severă (3-4 g Hgb/100 ml); număr de leucocite crescut (30.000 - 200.000/mm^3), dar există şi forme cu valori normale sau chiar scăzute (forme leucopenice); trombocitopenie progresivă, în formele severe sub 30.000/mm^3.

Tabloul sanguin: prezenţa variabilă de celule tinere atipice (blaşti), cu nucleu nematurat şi nucleoli numeroşi şi/sau monstruoşi cu citoplasmă bazofilă, granulaţii azurofile (uneori ca bastonaşe Auer); există şi celule mature, dar lipsesc celulele de vârstă intermediară („hiatus leucemic"). În unele cazuri (forme aleucemice) blaştii lipsesc din sângele periferic.

2. *Medulograma* confirmă diagnosticul de LAM (mai ales în formele aleucemice) prin evidenţierea a cel puţin 20% blaşti ca infiltraţie leucemică (criteriu obligatoriu de diagnostic) şi diminuarea populaţiei medulare normale. Măduva osoasă este de regulă hipercelulară, mai rar hipoplazică. După aspectul morfologic pot fi descrişi mieloblaşti (talie mare, nucleu neregulat, număr mai mare de nucleoli, prezenţa de corpi Auer patognomonici), monoblaşti (nucleu convolut sau lobat, cu 1- 4 nucleoli, citoplasmă fin granulată) sau promielocite (talie mare, granulaţii atipice abundente). Pot fi prezente modificări displazice multiliniare. Biopsia osteo-medulară trebuie efectuată (cât mai devreme) în LA promielocitară pentru obţinerea de date de flow-citometrie, citogenetică şi examinări moleculare (transcriptul PML-RARa). Ea este utilă şi în formele rare de LA megacarioblastică (M7) în care se evidenţiază mielofibroza.

3. *Examenul citochimic:* mieloblaştii prezintă reacţie pozitivă pentru mieloperoxidaze (MPO) şi negru Sudan, monoblaştii pentru α-naftil-esterază, monocitele pentru esterazele nespecifice, iar megacarioblaştii pentru MPO plachetare. Examenul citochimic şi-a pierdut din importanţă odată cu introducerea tehnicilor de imunofenotipare (flow citometria cu 4 culori).

4. *Imunofenotiparea,* prin flow-citometrie din măduva osoasă sau sângele periferic, cu anticorpi monoclonali, evidenţiază antigenele de suprafaţă caracteristice subgrupelor de LAM permiţând diagnosticul şi clasificarea acestora[1, 2, 5]:

- markeri de linie mieloidă: CD33, CD13, CD11c; CD34 (precursor precoce); CD117 (linie mieloidă/celulă stem);
- markeri monocitari: CD14, CDllb;
- markeri eritrocitari: glicoforina A, spectrina, antigene de grup sanguin;
- markeri megacariocitari: GP Ib (CD42b), GP Ilb/IIIa (CD41), factorul von Willebrand.

De asemenea, imunofenotiparea este utilă în diferenţierea LAM de o LAL.



În cazuri mai rare, blaştii pot exprima markeri imunofenotipici atât de precursori mieloizi, cât şi limfoizi pe aceeaşi celulă **(infidelitate de linie)** sau să fie prezente două populaţii celulare distincte imunofenotipic **(leucemie bifenotipică),** unele cu markeri de limfocit B (mai frecvent CD 19, CD7), altele cu markeri mieloizi şi cu frecvenţă crescută a t (9;22)) (cromozom Philadelphia).

5. *Examinări genetice.* Trebuie făcute în toate cazurile de LAM, ele evidenţiind translocaţii şi deleţii ce oferă informaţii prognostice. Modificări precum t (8;21), t (15; 17), inv16, t (16; 16) se asociază cu un *prognostic favorabil* al bolii; cariotipul normal, trisomia 8 (8+), anomalia 11q23, del(9q), del(7q) trisomia 6 au un *prognostic intermediar,* del(5q), del(7q), anomaliile multiple se asociază cu un *prognostic nefavorabil*[1].

6. *Examinări moleculare medulare* efectuate prin tehnica FISH şi PCR pot fi evidenţiate în cazuri la care cariotipul pare normal la analiza genetică, aşa cum pot fi mutaţii ale genelor NPM1 (asociate cu prognostic favorabil) sau FLT3 (asociate cu prognostic nefavorabil)[8]. În caz de LA promielocitară vor fi evaluate rearanjările genelor PML/RARa. RT-PCR poate evalua boala minimă reziduală după terminarea terapiei. *Profilul de expresie genică* (prin tehnica microarray) permite o clasificare comprehensivă a LAM bazată pe „semnătura” a mii de gene[9].

7. *Alte examinări paraclinice.* Teste precum un timp de protombină (TP) crescut, valori scăzute ale fibrinogenului şi prezenţa produşilor de degradare a fibrinei (PDF) pot susţine prezenţa unei *CID* în cadrul LA promielocitare (M3). Pot fi prezente hiperuricemie, valori crescute ale lactic-dehidrogenazei (LDH), lizozimurie (în LAM4, LAM5). Trebuie efectuate *radiografii toracice,* recoltate *culturi* din sânge, din alte ţesuturi sau medii (mai ales la pacienţii febrili cu semne de infecţie). Teste *HLA sau tipizare de ADN* trebuie efectuate la pacienţii care sunt potenţiali candidaţi pentru transplant allogen. Investigarea *funcţiei hepatice şi renale* (uree, creatinină) este necesară înaintea iniţierii terapiei. *Tomografia computerizată (CT) sau imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM)* se vor efectua în cazul prezenţei semnelor sau simptomelor care sugerează o afectare a SNC. La cei fără evidenţierea de leziuni la CT sau IRM este indicată puncţia lombară. *Evaluarea funcţiei miocardice* (echocardiografie sau scanare MUGA) este indicată în contextul cardiotoxicităţii unor citostatice sau al aplicării radioterapiei toracice; toţi pacienţii trebuie să aibă efectuată o ECG înainte de începerea tratamentului.

Diagnostic

Diagnosticul LAM se bazează pe aspectul clinic şi pe datele oferite de examinările morfologice, citochimice, imunofenotipice, citogenetice şi moleculare. El este sugerat de semnele hematopoiezei ineficiente (anemie, infecţii, sindrom hemoragipar) asociate celor de proliferare şi infiltraţie blastică în diverse organe sau ţesuturi. Confirmarea diagnosticului este adusă de examenul morfologic al măduvei osoase (prezenţa a **cel puţin 20% blaşti atipici,** dislocarea măduvei osoase normale) şi frecvent de examenul sângelui periferic (20% blaşti); imunofenotiparea şi examenul citogenetic molecular precizează tipul de leucemie. Pacienţii care prezintă anomalii clonale recurente genetice precum t (8;21), t (15; 17), inv(16), t (16; 16) trebuie consideraţi ca având LAM indiferent de procentul de blaşti[1, 5].

Diagnosticul diferenţial

- *leucemia acută limfoblastică* (LAL): proliferare de limfoblaşti (B sau T) cu aspect morfologic şi imunofenotipic caracteristic;



- *sindroamele mielodisplazice* cu procent crescut de blaşti (mai ales RAEB) evoluează frecvent, în timp, spre o LA; sunt prezente semnele mielodisplaziei şi <20% blaşti;
- *stadiul de transformare blastică a unei leucemii mieloide cronice (LMC):* prezenţa splenomegaliei voluminoase, lipsa hiatusului leucemic în formula leucocitară, evoluţia de mai mulţi ani a bolii;
- *anemia aplastică:* evoluează cu anemie, trombocitopenie şi leucopenie, măduva osoasă este hipocelulară, deşertică, înlocuită cu ţesut gras; nici în măduva osoasă, nici în sângele periferic nu există celule atipice (blaşti);
- *reacţii leucemice* (stări infecţioase, septice, paraneoplazice): hiperleucocitoză, moderată deviere spre stânga în formula leucocitară (metamielocite, uneori mielocite), dar cu absenţa mieloblaştilor şi fără afectarea hematopoiezei generale (anemie, trombocitopenie);
- *mononucleoza infecţioasă* (la tineri): evoluţie cu febră, angină, adeno- şi hepato-splenomegalie, absenţa hemoragiilor, neutropeniei şi trombocitopeniei, reacţia Paul- Bunel pozitivă.

Evoluţie, complicaţii, prognostic

În absenţa tratamentului, evoluţia LAM este constant fatală în săptămâni sau 2- 3 luni; în unele cazuri, decesul se poate produce foarte repede (în câteva zile) prin hemoragii cerebrale. Cu terapia actuală, se pot obţine remisiuni complete în 50-70% din cazuri, iar supravieţuirea la 5 ani atinge 20-40% din cazuri[1, 10].

Factori de prognostic nefavorabil: leucocitoza peste 50.000/mm^3 la debut, trombocitopenia, sindromul CID, atingerea meningeană iniţială, hipertrofia gingivală, absenţa răspunsului iniţial la terapie, vârsta înaintată, LA secundare, subtipurile M0, M5, M6, M7.

Pe baza profilului citogenetic sunt diferenţiate **3 grupe de prognostic** (care influenţează durata supravieţuirii: **prognostic favorabil** - t (8;21), t (15;17), inv (16), mutaţiile genei NPM1, gena de fuziune PML-RARa; **prognostic nefavorabil** - anomaliile cromozomiale multiple, del(5q), del(7q), 11q23, anomaliile genei FLT3; **prognostic intermediar** - cariotipul normal, trisomia 8, alte anomalii cromozomiale nemenţionate anterior[1, 2].

Pacienţii cu **LA promielocitară** pot fi stratificaţi în trei grupe de risc pe baza numărului de leucocite şi trombocite[6]:

- risc scăzut: leucocite <10.000/mm^3 şi trombocite 40.000/mm^3;
- risc intermediar: leucocite <10.000/mm^3 şi trombocite <40.000/mm^3;
- risc crescut: leucocite 10.000/mm^3.

Cu terapia actuală, LA promielocitară are un prognostic bun, cu o rată de curabilitate de 70%[6, 11]. Recăderile cutanate şi în SNC apar frecvent în cazurile cu prezenţa markerului CD56 în peste 20% din promielocite şi se asociază cu un prognostic nefavorabil[12].

În final, toate cazurile de LAM sfârşesc prin **complicaţii hemoragice sau infecţioase;** infecţiile pot fi bacteriene (Gram pozitive şi Gram negative) sau fungice (Candida şi Aspergillus), mai rar virale; pot să apară şi complicaţii metabolice (nefropatia urică, sindromul de liză tumorală) sau enterita neutropenică.

Tratament

1. În LAM, ca în toate formele de LA, tratamentul este complex. El vizează uneori **atitudini de urgenţă:** leucafereză în cazurile cu hiperleucocitoză (100 x 10^9/l)



sau cu prezenţa leucostazei; hidratare intensă şi alcalinizarea urinei (pentru a preveni sindromul de liză tumorală) în cazurile cu număr crescut de blaşti în sângele periferic; antibioterapie (empirică) cu spectru larg pentru sepsisul neutropenic; reanimare cardiovasculară şi respiratorie în şocul septic sau hemoragia masivă.

2. **Tratamentul suportiv: masă eritrocitară** pentru corectarea anemiei; **masă trombocitară** pentru a menţine numărul trombocitelor 10 x 10^9/1 (sau la 20 x 10^9/l în caz de şoc septic pe antibioterapie, anomalii ale hemostazei; 50 x 10^9/l în LA promielocitară); se mai pot administra factori de coagulare (plasmă proaspătă congelată, crioprecipitat) în funcţie de testele de hemostază şi manifestările hemoragice. **Antibioterapia profilactică** va asocia fluorochinolone (ciprofloxacin, levofloxacin) cu antifungice (fluconazol, posaconazol); în **neutropenia febrilă** (neutrofile 1000/m^3, febră 38 C) se asociază (empiric) cefalosporine (generaţia 2-3) cu aminoglicozide şi antifungice, modificarea antibioterapiei făcându-se, ulterior, în funcţie de rezultatul examinărilor bacteriologice (hemocultură, urocultură, cultură din spută sau alte medii/ţesuturi); **factorii de creştere** (G-CSF sau GM-CSF) nu sunt indicaţi de rutină, dar administrarea lor, după polichimioterapia agresivă cu prezenţa neutropeniei sub 500/mm^3, poate reduce perioada de aplazie post-chimioterapie; **hidratare** şi administrare de **allopurinol sau rasburicase** pentru prevenirea hiperuricemiei.

3. **Chimioterapia** se administrează cu scopul eliminării celulelor leucemice şi pentru obţinerea **remisiunii complete (RC) hematologice.** Criteriile unei RC sunt: măduva osoasă cu celularitate normală (5% blaşti, reprezentare normală a hematopoiezei triliniare), normalizarea sângelui periferic (absenţa blaştilor, neutrofile >1500/mm^3, Hb 10 g/dl), absenţa organomegaliei şi splenomegaliei. RC nu este sinonimă cu vindecarea; celulele leucemice nu mai pot fi detectate prin examenul morfologic convenţional, dar ele pot fi identificate prin tehnici moleculare; RC hematologică este, de fapt, expresia reducerii celulelor leucemice cu 3 log (de la 10^{12} la diagnostic, la 10^9 în cazul RC).

Tratamentul constă în două faze:

- tratamentul de **inducţie a remisiunii.** Există mai multe regimuri de inducţie, cel mai utilizat fiind regimul „3+7": administrarea zilnic, timp de 3 zile a unei antracicline (daunorubicin, epirubicin, idarubicin) în perfuzie i.v. de 15-30 minute asociată cu citozinarabinozidă (Ara-C), în perfuzie continuă intravenoasă timp de 7 zile. După 3-4 săptămâni este evaluată măduva osoasă (mielogramă) pentru aprecierea răspunsului terapeutic. Lipsa RC impune administrarea a încă 1-2 cure la intervale de 21 de zile. După tratamentul de inducţie, rata RC este de 60-80% la bolnavii sub vârsta de 60 de ani şi de 20-40% la cei peste această vârstă[1, 5, 13].

- **tratamentul de consolidare** după obţinerea RC, cu doze mari (3 g/m^2) de Ara-C sau doze standard de Ara-C putându-se asocia la fiecare cicluri de 21 de zile cu un agent fără reacţie încrucişată (etoposid, mitoxantronă, n-amsacrină). Se dau 3-4 cure a câte 3 zile; tratamentul de consolidare reduce în continuare încărcarea leucemică şi riscul de recădere a bolii.

În cazurile cu prognostic nefavorabil, tratamentul de consolidare poate include o *fază de intensificare sau transplantul autolog sau allogen*[14, 15]. Analiza factorilor de prognostic permite o stratificare a *riscului* bolii.

Pacienţii din grupa de *risc redus* vor primi tratament cu doze crescute de ARA-C (3 g/m^2) în perfuzie i.v. timp de 3 ore la fiecare 12 ore, în zilele 1, 3 şi 5 pentru



4 cicluri de tratament sau numai 2 cicluri urmate de transplant autolog de celule stem. Pacienţii cu *risc intermediar* vor primi 4 cicluri aceeaşi schemă de tratament cu ARA-C sau transplant allogen de celule stem. Pacienţii cu *risc crescut* vor fi supuşi unui transplant allogen de celule stem sau vor fi incluşi în trialuri clinice; dacă acest lucru nu este posibil, vor primi tratament cu ARA-C în doze crescute, la fel ca în celelalte grupe de risc.

Recurgerea la un tratament ţintit cu anticorpi monoclonali (ex. gemtuzumab ozogamicin, anti-CD33) asociaţi cu ARA-C, poate îmbunătăţi rata remisiunilor, dar fără o prelungire semnificativă a supravieţuirii[16, 17].

De menţionat că tratamentul este adaptat vârstei pacienţilor; bolnavii cu *vârsta peste 60 de ani*, cu rezervă hematopoietică medulară mai redusă, vor fi supuşi unei chimioterapii mai puţin agresive şi rareori unui transplant. Întrucât antraciclinele au un efect cardiotoxic, la aceşti bolnavi se va da mitoxantronă (inhibitor de topoizomerază II, fără potenţial cardiotoxic) în locul antraciclinei. La bolnavii în vârstă, cu status de performanţă precar sau cu factori de prognostic nefavorabil (mai ales citogenetici), se pot administra doar doze mici de Ara-C subcutanat, azacitidină sau decitabină i.v., sau terapie orală cu hidroxicarbamid (hidroxiuree), etoposid sau melphalan[18]. Bolnavii cu cifră crescută de leucocite (30.000/mm^3) vor fi trataţi însă la fel cu bolnavii tineri. Bolnavii cu *vârsta sub 60 de ani* vor fi supuşi, ca regulă generală, tratamentului cu 4 cure de chimioterapie combinată intensivă; după fiecare din aceste cure apare o perioadă de 2-3 săptămâni de mielosupresie profundă *(aplazie postcitostatică),* perioadă în care este necesară recurgerea la terapia suportivă amintită mai sus.

Tratamentul de menţinere nu aduce beneficiu evident şi nu este utilizat în LAM (eventual poate fi aplicat la unii pacienţi vârstnici ce nu pot urma chimioterapie intensivă). Tratamentul de menţinere se utilizează însă şi este eficient în LA promielocitară.

4. **Transplantul allogen de celule stem,** de la donator înrudit (preferabil din familie), este indicat la pacienţii mai tineri (sub 45 de ani) cu LAM cu prognostic nefavorabil, după obţinerea primei RC; el poate fi aplicat şi la unii bolnavi mai în vârstă, cu utilizarea unui regim de condiţionare de intensitate redusă[15, 19]. Pentru bolnavii cu factori citogenetici de prognostic favorabil, transplantul va fi rezervat ca o terapie de salvare sau în cazul bolii refractare sau al recăderilor. Transplantul allogen reduce riscul recăderilor de boală, dar este grefat de o mortalitate peritransplant de 10-25% şi de riscul apariţiei bolii grefa contra gazdă.

Transplantul **autolog** de celule stem poate fi aplicat la pacienţii sub vârsta de 65 de ani, cu risc intermediar sau crescut, în absenţa unui donator compatibil, în prima RC; mortalitatea este mai redusă, nu apare boala grefă contra gazdă, are o rată a recăderilor de 40-50%.

5. Tratamentul **recăderilor de boală sau al cazurilor refractare.** Pacienţii care nu răspund la tratamentul de inducţie au un prognostic infaust. Ratele de răspuns depind de durata primei remisiuni. Recăderea de boală apare la 50% din cazurile care au obţinut RC după chimioterapia convenţională cel mai adesea în primii 2-3 ani. O a doua RC, îndeosebi la tineri, se poate obţine la jumătate din cazuri prin recurgerea la chimioterapia cu doze mari de Ara-C asociate cu fludarabină, etoposid sau idarubicină şi G-CSF (schema FLAG-IDA), combinaţia mitomicin+etoposid+Ara-C (MEC) sau combinaţia cladribină+Ara-C+mitoxantronă+filgastrim (CLAG-M)[1, 5, 20]. Terapia de ales rămâne



însă allotransplantul de celule stem şi infuzia de limfocite de la donator pentru prevenirea recăderii post transplant.

6. **Tratamentul LA promielocitare.** Datorită biologiei sale particulare, prezenţei t(15; 17) şi riscului de dezvoltare a CID înainte de tratament sau după aplicarea acestuia se impune recurgerea la terapie cât mai curând după precizarea diagnosticului. LA promielocitară este sensibilă şi responsivă la tratamentul cu *acid all-trans-retinoic (ATRA),* agent reversor care induce diferenţierea promielocitelor leucemice în granulocite mature[6, 21, 22]. ATRA va fi administrat cât mai precoce, încă de la suspiciunea de LA promielocitară. ATRA singur nu permite obţinerea de remisiuni de durată şi de aceea se asociază, în tratamentul de **inducţie,** chimioterapia cu antracicline (idarubicină). În cazurile cu risc crescut tratamentul se va face cu ATRA+antraciclină+ARA-C. La pacienţii care nu pot primi antracicline, ATRA se va da în combinaţie cu trioxidul de arsen **(As_2O_3)**[23, 24]. În cazurile cu risc crescut de boală este necesar tratament intratecal cu ARA-C + hidrocortizon în 5 aplicaţii săptămânale. Prezenţa CID necesită administrarea de ATRA, de masă trombocitară şi crioprecipitat (pentru a menţine un număr de trombocite 20.000/mm^3 şi fibrinogenul peste 100-150 mg/dl). Trebuie reţinut, de asemenea, că în cursul tratamentului cu ATRA, în primele 21 de zile, poate să apară *„sindromul acidului retinoic (SAR) sau sindromul de diferenţiere”* caracterizat prin febră, hipotensiune, creştere în greutate, distresă respiratorie, serozită cu afectare pleurală sau pericardică, hipoxemie, insuficienţă renală acută, alterarea funcţiilor hepatice. Tratamentul SAR se face prin administrare de corticosteroizi intravenos[25].

După inducţie este necesară terapia de **consolidare** (3 cicluri lunare) cu antracicline (idarubicin), iar ulterior tratament de **întreţinere** (până la 2 ani) cu ATRA intermitent (15 zile la fiecare 3 luni) şi doze mici de citostatice (metotrexat şi purinetol). Cu acest tratament, se pot obţine vindecări în 50-70% din cazuri. Varianta de LAM3 cu prezenţa t (11; 17) este rezistentă la tratamentrul cu ATRA. În aceste cazuri, precum şi în recăderile de boală, se poate recurge la tratament cu As_2O_3, substanţă cu efect antileucemic utilă şi în formele de LAM cu t (15; 17). Se administrează în perfuzii zilnice, până la obţinerea RC, ulterior ca tratament de consolidare timp de 4-5 săptămâni[26, 27]. O variantă a tratamentului de consolidare o reprezintă *transplantul de celule stem.*

Bibliografie

1. Seiter K. Acute myelogenous leukemia. Available at:. 2014.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. (eds): World Health Organisation (WHO) classification of tumours: pathology and genetics of haematopoietic and lymphatic tissues, 4th edition. Lyon, France: IARC Press 2008.
3. Varadarajan R, Licht AS, Hyland AJ et al. Smoking adversely affects survival in acute myeloid leukemia patients. Int J Cancer 2012; 130(6): 1451-8.
4. Kayser S, Dohner K, Krauter J et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. Blood 2011;117(7):2137-45.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia: Version 1.2015. National Comprehensive Cancer Network. Available at http://NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia: Version 1.2015. Accessed April 2015.



6. Kotiah SD. Acute promyelocytic leukemia. Available. 2014.
7. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. Blood 2009;114:5126-5135.
8. Kühnl A, Grimwade D. Molecular markers in acute myeloid leukaemia. Int J Hematol 2012; 96: 153-163.
9. Valk PJ, Verhaak RG, Beijen MA, Erpelinck CA, Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S, Boer JM et al. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. New Engl J Med 2004;350(16): 1617-28.
10. Roboz GJ. Current treatment of acute myeloid leukemia. Curr Opin Oncol 2012; 24: 711-719.
11. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. Blood 2008; 111 (7):3395-402.
12. Montesinos P, Rayon C, Vellenga E et al. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens. Blood. Dec 8 2010.
13. Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. New Engl J Med 2011 ;364(11): 1027-36.
14. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. New Engl J Med 2009;361(13): 1249-59.
15. Stone RM. Acute myeloid leukaemia in first remission: to choose transplantation or not? J Clin Oncol 2013; 31: 1262-1266.
16. Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, Milligan D, Kell WJ, Wheatley K et al. The addition of gem- tuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. Leukemia 2013;27(1):75-81.
17. Ravandi F, Estey E, Jones D et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all- trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J Clin Oncol 2009;27(4):504-510.
18. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2012;30(21):2670-7.
19. Grimwade D, Vyas P, Freeman S. Assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. Curr Opin Oncol 2010;22(6):656-663.
20. Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR et al. Phase II study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. Blood 2013; 121: 4655-4662
21. Fenaux P, Chastang C, Chevret S et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. Blood 1999;94(4):1192- **200**.
22. Ades L, Sanz MA, Chevret S et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. Blood 2008; 111 (3): 1078-84.
23. Mathews V, George B, Chendamarai E, Lakshmi KM, Desire S, Balasubramanian P et al. Singleagent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term follow-up data. J Clin Oncol 2010;28(24):3866-71.
24. Lengfelder E, Hofmann WK, Nolte F. Management of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: progress and problems. Ann Hematol 2013; 92 (9): 1181-1188.
25. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. Blood 2014;123(18):2777-2782.
26. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG et al; Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. All-trans- retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). Blood 2012; 120(8): 1570-1580.
27. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. New Engl J Med 2013; 369: 111-121.



Leucemia acută limfoblastică

Epidemiologie

LAL este întâlnită mai frecvent la copii în vârstă de 2-10 ani, cu o vârstă medie de 3,5 ani. Reprezintă aproximativ 25% din cancerele apărute până la vârsta de 14 ani şi 75% dintre tipurile de leucemii în pediatrie. La adulţi apare ca o formă mai rară de leucemie, având o incidenţă de 0,7-1,8/100.000 pe an, cu două vârfuri de incidenţă mai crescută, în intervalele 15-25 de ani şi peste 80 de ani. Incidenţa este uşor mai mare la bărbaţi faţă de femei[1].

Etiopatogenie

Etiologia LAL este necunoscută, dar sunt incriminaţi o serie de factori din mediul înconjurător sau care ţin de o predispoziţie genetică (susceptibilitate individuală), în parte similari cu cei descrişi la LAM. Sunt discutaţi o serie de factori virali ce ar acţiona prenatal sau în prima copilărie şi care ar avea rol în transformarea malignă limfocitară. Sunt incriminate virusuri precum HTLV-1, Epstein-Barr, virusurile herpetice, virusul citomegalic etc. Încorporarea genomului viral în nucleul celulei gazdă (fie prin acţiune directă în cazul virusurilor ADN, fie prin intermediul unei revers-transcriptaze în cazul virusurilor ARN) duce la anomalii citogenetice într-o singură celulă stem limfoidă, cu selectarea unei clone leucemice ce dobândeşte avantaj de creştere faţă de celulele normale. Este inhibată hematopoieza normală cu apariţia sindromului de insuficienţă medulară[1, 2].

Clasificarea LAL

Clasificarea morfologică FAB a LAL cuprinde 3 subtipuri:

- LAL1 - forma microlimfoblastică, cu limfoblaşti de talie mai redusă, aspect monomorf; întâlnită cel mai adesea la copii şi la 25-30% dintre bolnavii adulţi;
- LAL2 - forma macrolimfoblastică, cu limfoblaşti de talie mai mare, de mărimi diferite; este întâlnită cel mai adesea la adulţi (70% din cazuri);
- LAL3 - forma cu celule Burkitt-like, de talie mare, omogene; reprezintă 1-2% din cazuri la adulţi.

Această clasificare nu reflectă nici aspectele imunofenotipice şi citogenetice, nici pe cele clinice ale LAL.

Clasificarea imunofenotipică (OMS) se bazează pe markerii specifici exprimaţi în diverse faze de dezvoltare de progenitorii şi precursorii limfoizi B şi T.

- **LAL de linie B** (85%): forma pro-B (5% copii; 10% adulţi); forma comună (65% copii; 50% adulţi); forma pre-B (15% copii; 10% adulţi); forma cu limfocite B mature (3% copii; 5% adulţi).
- **LAL de linie T** (15%): forma pre-T (1% copii; 7% adulţi); forma cu limfocit T matur (11% copii; 17% adulţi).

Clasificarea OMS include grupele morfologice L1 şi L2 cu precursori B sau cu precursori T limfoblastici; subtipul L3 este inclus în grupul de neoplazii ale limfocitelor B mature ca leucemie/limfom Burkitt[1, 2].

Aspecte clinice

LAL debutează, cel mai adesea, prin apariţia rapidă a semnelor de insuficienţă medulară: sindrom anemic, sindrom infecţios de tip septic, cu manifestări respiratorii la nivel bucal, perianal sau piele (cauzate de stafilococ, pneumococ, candida), febră, transpiraţii; sindrom hemoragipar (purpură, echimoze, epistaxis, gingivoragii, metroragii,



hemoragii retiniene, digestive sau cerebrale). Frecvent pot să apară dureri osoase sau articulare (mai ales la copii), sindromul de leucostază (hipoxie, confuzie, insuficienţă respiratorie).

Infiltrarea leucemică duce la apariţia adenopatiilor şi hepatosplenomegaliei uşoare sau moderate, a orhitei leucemice, iar afectarea sistemului nervos central (20% din cazuri, la debut sau pe parcursul progresiei bolii) la paralizii de nervi cranieni (îndeosebi a nervului facial), tulburări senzitive şi sindrom meningeal. În 10-15% din cazuri (îndeosebi în LAL cu celule T) poate fi afectat mediastinul sau pot fi prezente infiltraţiile leucemice cutanate (leucemide).

Examinări paraclinice

1. *Examenul sângelui periferic* evidenţiază anemie, trombocitopenie, număr leucocitar crescut (uneori normal sau scăzut), cu prezenţa de celule imature (limfoblaşti) în procent variabil, celule care prezintă citochimic reacţie PAS pozitivă.
2. *Examenul măduvei osoase* (aspirat ± biopsie) evidenţiază o măduvă de regulă hipercelulară şi prezenţa de limfoblaşti în procent de peste 20% (criteriu necesar pentru diagnostic).
3. *Imunofenotiparea* (prin tehnica de citometrie în flux) evidenţiază markeri de limfocit B (CD10, CD19, CD20) sau de limfocit T (CD3, CD7), ca şi markeri de celulă limfoidă nediferenţiată (TdT, HLA-DR), mai rar markeri de celulă stem (CD34). Analiza imunofenotipică defineşte subtipurile de LAL şi are rol în orientarea conduitei terapeutice.
4. *Analiza citogenetică şi analiza moleculară* oferă informaţii prognostice, modificările fiind prezente în peste 80% din cazuri. Majoritatea sunt translocaţii: t (9;22) sau cromozomul Philadephia (cu transcriptul bcr-abl, tip pl90) în 20-25% din cazuri, fiind un factor de prognostic nefavorabil; t (8; 14) asociată cu LAL3; t (10; 14); t (4; 11) asociată cu boală refractară şi recădere precoce; t (11; 19) în LAL cu celule T şi având prognostic favorabil[3]. Mai pot fi prezente anomalii de număr (hiperploidie, hipoploidie) sau anomalii structurale. De asemenea, analiza profilului de expresie genică poate identifica grupe distincte de LAL, inclusiv pe cele cu risc crescut de dezvoltare a unei LAM în relaţie cu chimioterapia aplicată pentru tratamentul LAL.
5. *Examenul LCR* (puncţie lombară) poate detecta afectarea SNC; înaintea efectuării puncţiei lombare se va face examenul fundului de ochi, CT cerebral, la nevoie transfuzie de masă trombocitară. Pentru evitarea însămânţării leucemice, examenul LCR poate fi amânat până la reducerea numărului crescut de leucocite.
6. *Alte investigaţii.* Ca şi LAM, sunt necesare: teste pentru aprecierea coagulării (timp protombină, aPTT, fibrinogen, produşi de degradare a fibrinei); analize biochimice (LDH, acid uric, teste funcţionale hepatice şi renale); investigaţii radiologice (radiografie toracică, examinări CT) şi alte funcţii cardiace (ECK, MUGA); efectuarea de culturi (îndeosebi hemoculturi în cazurile febrile sau cu alte semne de infecţie fără febră)[1, 2].

Diagnostic

Diagnosticul LAL se bazează pe prezenţa celor 3 sindroame (anemic, infecţios, hemoragipar), pe prezenţa a cel puţin 20% limfoblaşti în măduva osoasă şi/sau sângele periferic, fiind susţinut de investigaţiile imunofenotipice şi genetice. Pentru o stratificare optimă a riscului bolii şi o atitudine terapeutică adaptată acestuia, limfoblaştii



trebuie analizaţi pentru anomalii citogenetice recurente specifice. În acest sens se utilizează analize ale cariotipului, tehnica FISH şi RT-PCR pentru genele de fuziune (ex. BCR-ABL).

Diagnosticul diferenţial se face cu LAM, anemia aplastică, mononucleoza infecţioasă, limfoamele cu descărcare de limfocite maligne în sângele periferic; LAL cu prezenţa cromosomului Ph1 trebuie diferenţiată de o LAL secundară din faza de transformare blastică a unei leucemii mieloide cronice.

Evoluţie şi prognostic

Evoluţia LAL este variabilă, în lipsa tratamentului decesul producându-se în 1-3 luni prin complicaţii infecţioase şi hemoragice. Numai 20-40% dintre adulţii cu LAL pot fi vindecaţi prin regimurile de tratament actuale[4].

Pacienţii cu **LAL** sunt împărţiţi în **3 grupe de risc:** bun, intermediar şi nefavorabil[1, 5].

Prognosticul este bun la copii, cu şanse de vindecare în 70-80% din cazuri. La adulţi prognosticul este mult mai nefavorabil datorită prezenţei crescute a factorilor cu *prognostic nefavorabil* (vârsta peste 60 de ani, număr leucocitar crescut $30.000/mm^3$ în LAL-B şi $100.000/mm^3$ în LAL-T, afectarea SNC, imunofenotip pro-B, pro-T, Pre-B) şi toxicităţii legate de tratamentul citostatic. De asemenea, LAL cu prezenţa de modificări citogenetice precum t (9;22) sau t (4;11), cu CD10 negativ, cele la care timpul necesar pentru obţinerea RC este prelungit (4 săptămâni), sau cu prezenţa bolii minime reziduale după inducţia sau în timpul terapiei de consolidare, au o evoluţie şi prognostic mai nefavorabile. Grupul de *prognostic favorabil* cuprinde vârsta tânără (sub 30 de ani), lipsa modificărilor citogenetice adverse, număr leucocitar $< 30.000/mm^3$, obţinerea de remisiuni complete în mai puţin de 4 săptămâni.

Pacienţii cu LAL cu celule precursoare B au un prognostic foarte nefavorabil; recurgerea la transplantul allogen poate duce la supravieţuiri prelungite, îndeosebi în cazurile cu prezenţa t (4;11). LAL cu celule T este asociată cu vârsta mai tânără, sexul masculin, prezenţa unei mase mediastinale, valori mai crescute ale leucocitelor şi hemoglobinei, o supravieţuire mai prelungită (mai ales în cazurile în care imunofenotipic se evidenţiază un număr crescut de markeri de limfocit T). Supravieţuirea este mai redusă în formele cu hipodiploidie.

Infecţiile şi hemoragiile sunt principalele complicaţii ce duc la decesul pacienţilor cu LAL[1, 2].

Tratament

Tratamentul LAL recunoaşte aspecte similare cu cele din LAM în ceea ce priveşte terapia unor situaţii de urgenţă sau terapia suportivă. Conduita terapeutică trebuie să ţină seama de prezenţa sau absenţa cromozomului Ph1, precum şi de vârsta bolnavilor[1, 4, 5].

Chimioterapia LAL urmăreşte eliminarea celulelor leucemice şi obţinerea unei RC hematologice (care nu este sinonimă cu vindecarea) prin reducerea cu 3 log a celulelor leucemice (de la 10^{12} la diagnostic, la 10^9 în RC). Tratamentul constă în:

Terapia de inducţie a remisiunii. *La pacienţii cu absenţa cromozomului Ph1* se recurge la asocierea unei antracicline (doxorubicin) cu vincristin, corticoterapie (prednison, prednisolon), ciclofosfamidă şi asparaginază, administrate în ciclu de 4-6 săptămâni. Se obţin remisiuni complete în 65-85% din cazuri. În ultimii ani, în terapia de inducţie se folosesc combinaţii precum hiper-CVAD cu metotrexat şi ARA-C[1, 2].



Consolidarea remisiunii pentru reducerea şi eliminarea încărcăturii tumorale şi a riscului de recădere a bolii, prin utilizarea alternativă, în două faze de consolidare, a medicamentelor din ciclurile de inducţie sau a altor agenţi citotoxici. Se folosesc doze mari de ciclofosfamidă, metotrexat şi citozinarabinozidă. Inducţia şi consolidarea, ca o chimioterapie intermitentă, durează aproximativ 6 luni de zile.

Terapia intratecală, pentru profilaxia determinărilor în SNC şi a meningitei leucemice, prin administrare de metotrexat şi citozinarabinozidă sau prednisolon: se începe timpuriu în faza de consolidare şi se continuă pe perioada consolidării şi în perioada de menţinere.

Tratamentul de întreţinere (până la 2-3 ani), cu administrarea de doze mici de metotrexat (săptămânal) şi mercaptopurină (zilnic) asociate cu vincristin şi prednison (lunar), precum şi metotrexat intratecal.

În *LAL cu prezenţa cromozomului Philadelphia,* la schemele de polichimioterapie se asociază şi inhibitori de tirozin-kinază (TKI), de regulă imatinib, nilotinib sau dasatinib, urmate de transplant allogen de celule stem; dacă nu se face transplantul se va continua chimioterapia asociată cu TKI timp îndelungat[6-9].

În *LAL cu celule B (tip Burkitt),* cu exprimarea antigenului CD20, se dovedeşte utilă asocierea la schemele de polichimioterapie a Rituximab-ului (anticorp monoclonal anti-CD20), o doză la fiecare ciclu.

În formele de **LAL rezistente la tratament sau în recăderea de boală** se administrează scheme precum Hyper-CVAD conţinând doze mari de Ara-C sau metotrexat, în combinaţie cu antracicline (idarubicin sau mitoxantron), corticoterapie, antimetaboliţi (6-mercaptopurină), urmate de consolidare până la 2 ani. Pacienţi cu LAL bcr-abl pozitiv, aflaţi pe tratament cu TKI (imatinib, dasatinib sau nilotinib), la recădere pot beneficia de tratament cu ponatinib, un TKI util mai ales în cazurile cu prezenţa unor mutaţii rezistente (T315I)[10, 11].

La obţinerea remisiunii se poate recurge la **transplant alogenic de celule stem hematopoietice** ce conferă o şansă de vindecare de 40-60%; transplantul autolog poate fi aplicat în lipsa unui donator compatibil[12-14].

Bibliografie

1. Seiter K. Acute lymphoblastic leukemia. Available al:. 2014.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1:2015. National Comprehensive Cancer Network. Available at. Accessed April, 2014.
3. Fielding AK. How I treat Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2010;116(18):3409-3417.
4. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(5):532- 543.
5. Gokbuget N. How I treat older patients with ALL. Blood. 2013;122(8):1366-1375.
6. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Kornblau SM, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. Blood. 2004;103(12):4396-407.
7. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib- resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. New Engl J Med. 2006;354(24):2542-51.
8. Foa R, Vitale A, Vignetti M et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2011 ; 118(25):6521-8.



9. Izraeli S, Vora A.C. Zwaan M et al. How I treat ALL in Down's syndrome: pathobiology and management. Blood. 2014;123(l):35-40.
10. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2075-88.
11. Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Peters C, Hann I et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed- lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. Blood. 2010;116(15):2644-50.
12. Thomas DA, Kantarjian HM, Ravandi F et al. Long-term follow-up after frontline therapy with the hyper-CVAD and imatinib mesylate regimen in adults with Philadelphia (Ph) positive acute lymphocytic leukemia (ALL) abstract. Blood. November 2007;110:9a.
13. Campana D. Should minimal residual disease monitoring in acute lymphoblastic leukemia be standard of care? Curr Hematol Malig Rep. 2012;7(2):170-177.
14. Gokbuget N, Kneba M, Raff T et al; German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood. 2012; 120(9): 1868-1876.

Leucemia mieloidă cronică

Definiţie

Leucemia mieloidă cronică (LMC) este o boală malignă a celulei stem hematopoietice pluripotente caracterizată prin proliferarea importantă predominant a seriei granulocitare în toate stadiile de maturaţie şi prezenţa cromozomului Philadelphia (Ph1) şi/sau a rearanjamentului BCR-ABL, anomalie citogenetică cu rol patogenetic dovedit. Capacitatea de diferenţiere a granulocitelor nu este pierdută, astfel că în sângele periferic se găseşte un număr crescut de granulocite şi de precursori imaturi ai acestora, ocazional celule blastice (deviaţie la stânga a formulei leucocitare)[1-3].

Epidemiologie

LMC este o neoplazie mieloproliferativă cronică şi reprezintă 15-20% din leucemiile adultului. Incidenţa este de aproximativ 1,5 cazuri noi pe an la 100.000 de indivizi şi creşte progresiv cu vârsta. Boala poate să apară la orice vârstă. Vârsta medie la diagnostic este în jurul a 55 de ani şi este rară la copii (3-5% din leucemiile copilului). Este mai frecventă la sexul masculin (1,5:1). La pacienţii tineri se poate constata o formă agresivă de LMC, uneori chiar în fază accelerată sau în criză blastică[4, 5].

Etiopatogeneză

În producerea LMC este dovedită implicarea radiaţiilor ionizante. Deşi insuficient dovediţi, factori precum expunerea la benzen, fumatul, diverse virusuri, au fost incriminaţi ca având un posibil rol patogenetic. Markerul specific al bolii este cromozomul Ph1, un cromozom 22 scurtat rezultat în urma unei translocaţii reciproce, t (9;22) (q34;q11), între braţele lungi ale cromozomilor 9 (oncogena ABL) şi 22 (oncogena BCR). El este prezent în 90-95% din cazurile de LMC. Translocaţia t (9;22) va duce la formarea unei gene de fuziune hibride BCR-ABL, răspunzătoare (prin sinteza unui ARN mesager de fuziune) de producerea unei proteine cu greutatea de 210 kd numită p210, proteină cu intensă activitate tirozinkinazică. Proteina p210 activează o serie de cascade de semnale intracelulare ce influenţează procesul de creştere şi diferenţiere celulară. Astfel, celulele cu translocaţia BCR-ABL scapă se sub controlul fiziologic asupra



creşterii şi diferenţierii celulare şi devin celule leucemice[6, 7]. Transcriptul BCR-ABL are şi un efect antiapoptotic, celulele $Ph1^+$ scăpând procesului natural de apoptoză (moarte celulară programată). În consecinţă, se ajunge la o proliferare medulară anormală şi necontrolată a celulelor $Ph1^+$, cu afectare predominantă a liniei mieloide, cu creşterea masei granulocitare totale (dar şi cu implicarea liniilor eritroidă şi limfoidă), cu eliberarea prematură în circulaţie de celule precursoare (leucocitoza) şi migrarea lor către localizări extramedulare (splină, ficat, ţesuturi). Distrugerea concomitentă a unui număr mare de granulocite duce la hiperuricemie (accentuată şi prin terapia citostatică în cursul evoluţiei bolii). Granulocitele aparent mature, au o citoplasmă imatură biochimic şi prezintă un conţinut scăzut de fosfatază alcalină leucocitară (FAL) ca expresie a unui deficit de maturaţie enzimatic.

Aspecte clinice[1, 2, 5, 7]

LMC are o evoluţie în două faze: una cronică şi alta de acutizare (transformare blastică). Adesea, este înregistrată o a treia fază, intermediară, faza de accelerare[3].

1. Faza cronică

Boala *debutează insidios,* cu o evoluţie mult timp (luni de zile) asimptomatică. Adesea (30% din cazuri), când cifra de leucocite nu depăşeşte 30.000/mm³, LMC poate fi asimptomatică şi să reprezinte o **descoperire întâmplătoare** (efectuarea unei hemograme la un control de rutină). **Simptomele nespecifice** apar de regulă după câteva luni de evoluţie a bolii. Ele pot cuprinde astenie, fatigabilitate, scădere ponderală, balonări, senzaţie de jenă sau greutate în hipocondrul stâng (datorată splenomegaliei), mai rar dureri osoase vagi (stern, coaste, vertebre) sau transpiraţii accentuate şi subfebrilităţi ca expresie a unui hipermetabolism. Uneori, **debutul este aparent brusc,** marcat direct de complicaţii: infarct splenic, crize de gută, colică renală, priapism, hemoragii retiniene, tromboze, sindrom de leucostază (la cifre ale leucocitelor peste 200-300.000/mm³) cu manifestări neurologice (paralizii de nervi cranieni, vertij, sindrom Meniere, diplopie, accidente vasculare cerebrale) sau insuficienţă respiratorie acută. Foarte rar (cazuri neglijate), boala este diagnosticată doar în faza de metamorfozare blastică, situaţie în care sunt prezente sângerări, peteşii, echimoze, febră asociată infecţiilor sau dureri osoase.

• **Examenul clinic: splenomegalia** (semnul cel mai constant) creşte în paralel cu cifra leucocitară, depăşeşte cu cel puţin 5 cm rebordul costal stâng în momentul diagnosticului; la peste 50% din cazuri poate atinge dimensiuni gigante (8-10 kg, până la creasta iliacă şi chiar în jumătatea dreaptă a abdomenului), este fermă, nedureroasă, producând deseori fenomene de compresie intraabdominală; **hepatomegalie** progresivă (de regulă în contextul hematopoiezei extramedulare ce apare în splină); **paloarea muco- tegumentară** de grad variabil (mai ales în faze avansate de boală), uneori **dureri la compresiunea sternului.**

• **Examinări paraclinice în faza cronică:**

- **hemograma** evidenţiază: hiperleucocitoză (100.000-300.000/mm³; valori sub 50.000/mm³ pot fi întâlnite la debutul bolii); anemie, de regulă moderată, normocromă, normocitară; în 40-50% din cazuri poate fi prezentă trombocitoza (500-600.000/mm³);

- **frotiul periferic** este caracteristic: prezenţa tuturor stadiilor de maturaţie granulocitară, de la mieloblaşti, mielocite, metamielocite (deviere la stânga), la granulocitele nesegmentate şi segmentate, uneori granulocite hipersegmentate. Bazofilia este constantă, de regulă 5-15%, în LMC cu bazofile putând atinge 30-40%;



- **fosfataza alcalină leucocitară** (scorul FAL) este scăzută sau absentă în toate cazurile de LMC în faza de evoluţie cronică, ea crescând în fazele accelerată sau de transformare blastică;
- **mielograma:** măduva bogată, hipercelulară, cu predominanţa granulocitelor (80-90%), cu prezenţa tuturor formelor de maturaţie şi deviere la stânga similară cu cea descrisă în frotiul periferic; seria eritrocitară este procentual redusă, iar seria megacariocitară este hiperplazică în majoritatea cazurilor. Biopsia osteomedulară poate aprecia fibroza reticulinică, frecvent prezentă, dar de grad moderat. Mielograma oferă posibilitatea evidenţierii cromozomului Ph1;
- **investigaţii citogenetice şi moleculare:** evidenţierea cromozomului Ph1 din măduva osoasă (la 90-95% din cazuri) şi/sau a rearanjamentului BCR-ABL (din măduva osoasă sau din sângele periferic; în majoritatea cazurilor Ph1 negative la debutul LMC, tehnici precum RT-PCR sau FISH pot evidenţia gena hibridă BCR-ABL. Au fost identificate două forme ale mutaţiei BCR-ABL: b2a2RNA (70% din cazuri) şi b3a2 RNA (30% din cazuri); ultima se asociază cu o fază cronică mai scurtă, cu trombocitoză şi cu o supravieţuire mai redusă. Pe lângă cromozomul Ph1, în 10-15% din cazuri, pot fi constatate anomalii adiţionale (cromozom Ph1 dublu, trisomie 8, deleţie Y), incidenţa acestora crescând pe parcursul evoluţiei bolii;
- **modificări biochimice:** hiperuricemie, creşterea nivelului seric al LDH, histaminemiei, vitaminei B12 serice. Anomaliile biochimice apar ca urmare a turnover-ului crescut al celulelor mieloide, a terapiei citostatice aplicate şi explică manifestări precum diateza urică (litiaza renală, nefropatia urică, artrita urică), frecvenţa crescută a ulcerului gastric/duodenal, pruritul, urticaria la frig etc.

Diagnosticul este pus pe baza hiperleucocitozei, a formulei leucocitare cu deviere la stânga (până la mieloblaşti) a seriei granulocitare, bazofiliei, pe prezenţa splenomegaliei marcate. Confirmarea diagnosticului este adusă de evidenţierea cromozomului Ph1 sau a transcriptului BCR-ABL[1, 2].

Diagnostic diferenţial

1. **Celelalte neoplazii mieloproliferative cronice** (Ph1 negative), îndeosebi mielofibroza idiopatică (MI). În *MI*, la o leucocitoză care nu depăşeşte, de regulă, 40-50.000/mm^3 se asociază o splenomegalie voluminoasă; apar semne de hematopoieză extramedulară (eritrocite în picătură, eritroblaşti, fragmente de megacariocite), în măduva osoasă hematopoieza este redusă prin proliferarea fibroblastică; FAL este normală sau crescută, iar cromozomul Ph1 este absent.

În *trombocitemia esenţială (TE)* şi în *policitemia vera (PV)* este prezentă trombocitoza pronunţată, respectiv poliglobulia; apar fenomene tromboembolice şi hemoragi- ce, leucocitoză este moderată, fără devierea la stânga a formulei leucocitare. FAL este normală, iar cromozomul Ph1 este absent. Janus-Kinaza *(mutaţia JAK-2)* este prezentă în 90% din cazurile de PV, în 60-70% din cazurile de TE şi în 50% din cele de MI.

2. **Reacţiile leucemoide** (din infecţii bacteriene, intoxicaţii, tumori solide, după hemoragii mari): leucocitoză moderată, uşoară deviere la stânga a formulei leucocitare, FAL normală sau crescută, evidenţa clinică a cauzei şi dispariţia reacţiei leucemice odată cu dispariţia cauzei.

3. **Leucemia acută (LAM sau LAL),** în cazurile de LMC în fază de metamorfozare blastică (LMC depistată tardiv). Lipsa splenomegaliei pronunţate, debutul clinic



acut, evoluţia de scurtă durată, prezenţa hiatusului leucemic, absenţa bazofiliei, lipsa cromozomului Ph1 orientează diagnosticul spre o LA „de novo"; a nu se omite faptul că 5% din LAM şi 25-30% din LAL pot fi Ph1^{+} (transcript BCR - ABL diferit însă în LAL faţă de LMC).

4. Leucemia mielomonocitară cronică: evoluează cu monocitoză absolută, mielodisplazie triliniară, absenţa cromozomului Ph1.

Evoluţie şi prognostic

LMC are o evoluţie care a suferit schimbări radicale după introducerea tratamentului cu inhibitori de tirozinkinază (TKI) de la o supravieţuire medie de 3-5 ani la o speranţă de viaţă de 20-25 de ani în prezent.

Stratificarea prognostică are importanţă pentru aprecierea atitudinii terapeutice prin prisma factorilor de risc. **Scorul Sokal** a fost elaborat pentru pacienţii cu LMC trataţi convenţional (cu chimioterapie) şi se bazează pe vârsta pacientului, mărimea splinei, numărul de trombocite şi procentul de blaşti în sânge în momentul diagnosticului şi identifică grupa de bolnavi cu risc scăzut (scor <0,8) şi RCyC 91%, risc intermediar (scor 0,8-1,2) şi RCyC 84% şi risc crescut (scor 1,2) şi RCyC 69%. **Scorul Hasford** a fost elaborat pentru pacienţii trataţi cu interferon alfa (α-IFN) şi adaugă bazofilia şi eozinofilia la diagnostic la parametrii din scorul Sokal. **Modelul prognostic combinat** încorporează modelele anterioare şi un anumit număr de factori de prognostic nefavorabil: stadiul 1 (0-1 factori), stadiul 2 (2 factori), stadiul 3 (>3 factori), stadiul 4 (diagnostic în faza blastică). Astfel, indiferent de scorul utilizat, se constituie în **factori de prognostic negativ** a LMC: vârsta peste 60 de ani, prezenţa simptomelor, statusul de performanţă scăzut, splenomegalia la peste 10 cm sub rebordul costal, hepatomegalia, un procent 3% blaşti în sângele periferic sau măduva osoasă, bazofilia peste 7% în sângele periferic sau peste 3% în măduva osoasă, anemia, trombocitopenia sau un număr de trombocite 700.000/mm^3, lipsa Ph1 sau a BCR-ABL, scăderea megacariocitelor, mielofibroza (creşterea reticulinei sau colagenului).

După introducerea tratamentului ţintit cu TKI, **răspunsul citogenetic precoce** a devenit un important factor cu valoare prognostică; un răspuns citogenetic parţial (PCyR) la 6 luni de tratament oferă o probabilitate de peste 80% de răspuns citogenetic complet (CCyR) la 2 ani, pe când lipsa unui CyR la 6 luni de tratament se corelează cu o probabilitate de doar 15% de CCyR la 2 ani. Examenul molecular (profilul citogenetic) poate oferi informaţii suplimentare cu valoare prognostică, prin prisma obţinerii unui răspuns molecular minor, parţial sau complet. Astfel, constatarea unui nivel sub 10% al transcriptului BCR-ABL la 3 luni de tratament se corelează semnificativ cu o supravieţuire mai bună la 5 şi la 8 ani.

Faza cronică a LMC are o durată variabilă (3-6 ani), este mult prelungită după introducerea TKI în tratamentul bolii. Evoluţia clinică este paralelă cu modificările hematologice; se obţin remisiuni hematologice, citogenetice şi moleculare de durată, iar la un moment dat boala poate evolua înspre o LA terminală (transformare blastică), frecvent constatându-se o fază accelerată a bolii, intermediară, dar neobligatorie. Cu ajutorul noilor generaţii de TKI există speranţa curabilităţii LMC.

2. **Faza accelerată a LMC**

Se concretizează prin apariţia rezistenţei la tratament, cu creşterea progresivă a splinei, creşterea bazofilelor (20%), a blaştilor (10-19%) şi a promielocitelor în mădu-



va osoasă şi/sau sângele periferic, apariţia trombocitopeniei persistente (100.000/mm^3) fără relaţie cu tratamentul, sau a trombocitozei permanente (100.000/mm^3), creşterea FAL, creşterea numărului de leucocite (cu scurtarea la câteva zile a timpului de dublare a leucocitelor), evoluţie citogenetică clonală, cu apariţia de anomalii cromozomiale adiţionale (duplicarea Ph1, trisomia 8, trisomia 19 etc.). Bolnavul poate prezenta scădere în greutate, febră, transpiraţii, dureri osoase persistente, fără altă explicaţie.

3. **Faza acută (puseul blastic) a LMC**

Poate să apară după faza accelerată sau prin transformarea blastică a fazei cronice. Fenomenele care anunţă acutizarea sunt: apariţia semnelor de insuficienţă medulară (anemie, trombocitopenie), cu complicaţii infecţioase şi hemoragice, dureri osoase, instalarea rezistenţei la tratament. În sângele periferic şi/sau măduva osoasă se constată o creştere >20% a blaştilor, iar la biopsia medulară grupuri/aglomerări de celule blastice. În majoritatea cazurilor apare o LA mieloidă, dar există şi posibilitatea apariţiei unei LA limfoblastice (10-15% din cazuri), cu adenomegalii tumorale. Prezenţa formelor intermediare (mielocite, promielocite, metamielocite) diferenţiază puseul blastic din LMC de o leucemie acută de novo (în care este prezent hiatusul leucemic, cu lipsa acestor progenitori intermediari). Mai rar, poate să apară o proliferare blastică extra- medulară. Criza blastică mieloidă se asociază cu anomalii cromozomiale adiţionale (duplicarea Ph1, +8, i17q); în criza blastică limfoidă sunt descrise anomalii ale cromozomului 7.

Complicaţii

In faza cronică: infarcte splenice subcapsulare; compresiuni intraabdominale prin splenomegalie; hipersplenism (cu agravarea anemiei şi trombocitopeniei); leziuni osoase; zona zoster; amenoree; priapism; ulceraţii peptice cu hemoragii gastro-intestinale; diateză urică; tulburări metabolice. Pot să apară manifestări ale leucostazei şi hipervâscozităţii la unii bolnavi cu valori ale leucocitelor mult crescute (300.000-600.000/mm^3); examenul fundului de ochi poate arăta edem papilar, obstrucţii venoase şi hemoragii.

În faza acută apar complicaţii hemoragice şi infecţioase care reprezintă principala cauză de deces.

Tratament

Tratamentul LMC are ca obiective principale scăderea masei granulocitare totale şi controlul manifestărilor hematologice ale bolii, prevenirea progresiei bolii în faza blastică şi ca atare prelungirea duratei de viaţă a bolnavilor. Acest lucru se realizează prin recurgerea la un tratament eficient care să suprime clona patologică Ph1+ şi să asigure un răspuns terapeutic tradus prin obţinerea atât a unei remisiuni hematologice, cât şi a unei remisiuni citogenetice şi remisiuni moleculare[8, 9].

Răspunsul hematologic complet (RHC) înseamnă normalizarea numărului de leucocite şi trombocite, absenţa celulelor imature în sângele periferic, lipsa simptomelor şi semnelor clinice, dispariţia splenomegaliei palpabile.

Un **răspuns citogenetic complet (RCyC)** se traduce prin absenţa evidenţierii cromosomului Ph1, iar **răspunsul molecular complet (RMC)** prin lipsa detectabilităţii transcripţiei BCR-ABL prin RT-PCR (scăderea cu peste 4,5 log a nivelului acestuia comparativ cu valoarea mediană pretratament); o scădere cu 3 log a nivelului BCR-ABL caracterizează un răspuns molecular major (IRM).

Atitudinea terapeutică trebuie adaptată fazei evolutive a bolii.



1. Tratamentul în faza cronică a LMC

Terapia suportivă trebuie avută în vedere pentru:

- combaterea leucocitozei (la cazurile cu leucocite 300.000/mm^3): administrarea de Hydroxiuree, leucafereză;
- combaterea trombocitozei: administrare de Hydroxiuree, Anagrelid, afereză (în funcţie de vârstă şi riscul tromboembolic);
- prevenirea sindromului de liză tumorală (administrare de Allopurinol).

Peste 90% dintre pacienţii cu LMC sunt diagnosticaţi în fază cronică. **Modalităţile de tratament** au variat de-a lungul deceniilor (din 1865 până în prezent). Unele dintre acestea au avut un efect paleativ (arsenic, iradierea splenică, fosforul radioactiv, monochimioterapie cu Busulfan sau cu Hidroxiuree), altele au fost utilizate cu intenţie curativă (transplantul de celule stem, chimioterapia combinată, α-IFN). Durata fazei cronice a variat în funcţie de tratament: de la 2-3 ani sub tratament cu Hydroxiuree sau Busulfan, la 9-10 ani în cazul tratamentului cu α-IFN.

Revoluţionarea tratamentului LMC s-a produs odată cu apariţia **inhibitorilor de tirozinkinază (TKI)** cu efect ţintit pe mecanismul patogenetic al bolii: imatinib mesylate intrat în tratament din 1999, ulterior (după 2005) TKI de generaţia a doua, precum dasatinib, nilotinib, bosutinib, iar recent TKI de generaţia a treia: ponatinib.

a) LMC cu risc scăzut sau intermediar

În prezent terapia standard pentru LMC este reprezentată de TKI. Tratamentul iniţial (de primă linie) se poate începe cu oricare dintre următoarele TKI: imatinib, dasatinib, nilotinib[10-13]. Acestea se administrează per oral, pentru o durată nedeterminată:

- imatinib mesylate, tablete a 100 mg, se administrează în doză unică de 400 mg/zi, cu şansa obţinerii rapide (3 săptămâni) a unui RHC, a unui răspuns RCyC la 6 luni şi a unui RMC la 18 luni de tratament. Efectele secundare sunt rare şi de intensitate redusă: pancitopenie, dureri sau crampe musculare, retenţie hidrică cu edeme periferice, rash cutanat, creşterea enzimelor hepatice;
- dasatinib, tablete de 50 mg sau 70 mg, se administrează în doză unică de 100 mg/zi (mai rar 140 mg/zi); pancitopenia (îndeosebi trombocitopenia) şi apariţia de efuziuni pleurale sunt principalele efecte secundare;
- nilotinib, tablete de 100 mg, se administrează 2 x 300 mg/zi, fără a se amesteca cu alimentaţia. Ca posibile efecte secundare importante sunt pancitopenia, diareea, apariţia unor pusee de pancreatită acută, prelungirea intervalului Q-T pe ECG.

Înainte de începerea tratamentului cu Imatinib se va administra terapie citoreductoare cu hidroxiuree (pentru scăderea cifrei leucocitare la 15-20.000/mm^3). La cazurile care devin rezistente sau recad după tratamentul cu Imatinib, doza acestuia poate fi crescută la 600-800 mg/zi, sau se va trece pe TKI de generaţia a doua: dasatinib 100 mg/zi sau nilotinib 600 mg/zi.

Comparativ cu imatinib, TKI de a doua generaţie (dasatinib şi nilotinib) sunt inhibitori mult mai puternici ai BCR-ABL şi produc rate semnificativ mai crescute ale RMM şi ale RCyC, ca şi o reducere a ratelor de progresie a bolii. Răspunsul precoce la tratamentul cu TKI pledează pentru un prognostic mai favorabil al bolii [14, 15, 16]. Astfel, un răspuns molecular 10% BCR-ABL la 3 luni de tratament reprezintă un predictor pentru o supravieţuire generală mai prelungită şi o evoluţie fără manifestări de



boală mai bună, acest lucru fiind semnificativ statistic pentru dasatinib şi nilotinib în comparaţie cu imatinib. Dacă nu se obţine răspunsul dorit la tratamentul cu un TKI, se poate schimba tratamentul iniţial cu un alt TKI de primă linie (dintre cele trei amintite) sau se pot aplica terapii amintite (mai jos) în situaţii de intoleranţă la tratament.

Rezistenţa la tratamentul cu imatinib poate să apară prin supraexprimarea BCR- ABL sau prin apariţia unor mutaţii[18, 19]. în aceste situaţii, dasatinib şi nilotinib (ca şi bosutinib, aprobat doar ca tratament de linia a doua) pot fi eficiente împotriva mutaţiilor (cu excepţia mutaţiei T315I). Pierderea răspunsului terapeutic impune recurgerea la examinări pentru detectarea posibilelor mutaţii ce pot sta la baza rezistenţei terapeutice[20]. Ponatinib este TKI de generaţia a treia, cu o activitate împotriva tuturor mutaţiilor BCR-ABL şi singurul eficient în rezistenţa la tratament produsă de mutaţia T315I fiind, de asemenea, opţiunea terapeutică la pacienţii iresponsivi la tratamentul cu cel puţin două medicamente TKI; prezintă un risc crescut de complicaţii tromboembolice[21, 22, 23].

La pacienţii cu LMC în fază cronică care prezintă (rar) *intoleranţă la tratamentul iniţial (de primă linie)* se poate recurge la una din următoarele terapii: bosutinib 500 mg/zi per os; ponatinib 45 mg/zi, la cei fără indicaţie de alt TKI; α-IFN pegylat cu administrare săptămânală subcutanat; transplant de celule stem (HSCT).

Definiţia răspunsului optimal la tratamentul cu TKI în LMC:

- la 3 luni: BCR-ABL 10% sau/şi Ph+ 35%
- la 6 luni: BCR-ABL 1% sau/şi absenţa Ph+
- la 12 luni BCR-ABL 0,1%
- oricând la peste 12 luni: BCR-ABL 0,1%

Lipsa unui RHC la 3 luni, a oricărui răspuns citogenetic la 6 luni, a unui RCyC la 12 luni, precum şi a unui RM cu valori BCR-ABL 10% la 6 luni, impune schimbarea TKI[24, 25].

Monitorizarea răspunsului citogenetic şi molecular:

- la diagnostic: examen citogenetic (Ph+) şi evaluarea BCR-ABL;
- în timpul tratamentului: determinarea transcriptului BCR-ABL (prin RQ-PCR) la fiecare 3 luni până la obţinerea MMR (BCR-ABL 0,1% sau MR 3,0 log), apoi la fiecare 3-6 luni; *şi/sau* examen citogenetic din măduva osoasă la 3, 6, 12 luni până la obţinerea RCyC, apoi la fiecare 12 luni. După obţinerea RCyC se va face doar monitorizarea moleculară[26, 27];
- în caz de lipsă de răspuns sau în progresia bolii: RQ-PCR, analize mutaţionale şi examen citogenetic al măduvei osoase. în faza blastică se va face imunofenotipare[28].

Durata tratamentului cu TKI. Nu se cunoaşte durata tratamentului cu TKI şi dacă acesta poate fi întrerupt în condiţii de siguranţă (fără recăderea de boală sau apariţia transformării blastice). Faptul că TKI nu pot eradica clona de celule leucemice impune în prezent continuarea pe o durată nedeterminată a tratamentului. Se încearcă, în studii clinice recente a se opri tratamentul la bolnavii care sunt de cel puţin doi ani în RMC, cu monitorizarea atentă a evoluţiei. Scopul final al tratamentului vizează înlăturarea bolii minime reziduale (MRD), cu obţinerea unei remisiuni fără nevoie de tratament („treatment free remission”).



Alte opţiuni terapeutice:

Monochimioterapia cu hidroxiuree (1-3 g/zi; capsule a 500 mg) se utilizează fie de la început, fie înaintea tratamentului cu Imatinib (sau alt TKI) sau a tratamentului cu α-IFN, fie când se instalează rezistenţa la tratamentul cu un TKI (eventual în asociere cu acesta). La pacienţii care nu pot urma tratament cu TKI, hidroxiurea rămâne tratamentul de bază[1, 7, 8]. Produce remisiuni bune, dar efectul se instalează şi dispare rapid, ceea ce necesită administrare continuă. Cele mai importante efecte secundare sunt tulburările iritative gastrointestinale; pe termen lung are efect leucemogen.

Alfa-interferonul, cu activitate antitumorală şi imunomodulatoare, poate duce la obţinerea de RHC în 50-70% din cazuri şi la RCyC în 10-20% din cazuri. Se administrează subcutanat în doze de 3 milioane UI/m^2 de 3 ori pe săptămână timp îndelungat (6-12 luni). Poate reprezenta terapia iniţială a unei LMC în lipsa TKI pentru unii pacienţi la care un TKI nu este indicat din cauza comorbidităţilor sau a medicaţiei concomitente, se poate administra la pacienţii refractari sau intoleranţi la tratamentul cu TKI sau se poate asocia cu TKI (în cazul scăderii răspunsului la aceştia). α-IFN reprezintă o opţiune în cazul sarcinii (TKI sunt contraindicate la momentul concepţiei sau în timpul sarcinii). Principalele efecte secundare ale α-IFN sunt reprezentate de manifestări de tip gripal, rash cutanat, prurit, fenomene depresive. Asocierea Ara-C + α-IFN poate reprezenta o modalitate de tratament pentru cazurile care prezintă intoleranţă la un TKI, până la trecerea la tratamentul cu TKI de altă generaţie.

b) LMC cu risc crescut

La aceşti pacienţi, dar care au risc redus la un posibil transplant, tratamentul se va începe cu un TKI, după schema amintită mai sus. După obţinerea răspunsului hematologic şi citogenetic, îndeosebi la pacienţi tineri, se poate recurge la transplantul allogen de celule stem. În cazul lipsei de răspuns la tratamentul cu un TKI se recurge, de asemenea, la transplantul allogen de celule stem sau se poate trece la tratamentul cu un alt TKI înainte de efectuarea transplantului.[2, 8]

2. **Tratamentul LMC în fază accelerată**

Se poate recurge la polichimioterapia de tipul hidroxiuree + Ara-C asociată tratamentului cu imatinib sau cu TKI de generaţia a doua (dasatinib, nilotinib) cu o eficienţă bună, dar mult mai scăzută decât în faza cronică; boala poate fi readusă în faza cronică. Se va avea în vedere recurgerea cât mai rapidă la transplantul allogen de celule stem după un pretratament cu TKI. Transplantul permite obţinerea de supravieţuiri de durată în 20-25% din cazuri (spre deosebire de 60-70% în faza cronică)[9].

3. **Tratamentul fazei blastice a LMC** este similar cu cel aplicat în LA (mieloide sau limfoblastice), dar cu rezultate mult mai slabe şi supravieţuiri reduse. Combinaţiilor de polichimioterapie li se poate asocia un TKI. Allotransplantul de celule stem este indicat şi în faza blastică, dar supravieţuirile de durată sunt rareori obţinute[1, 8, 9].

În prezent sunt în studiu şi **alte substanţe** care ar putea asigura curabilitatea LMC: inhibitori multikinazici, inhibitori de farnesiltransferază (lonafarnib, tipifarnib), agenţi hipometilanţi, inhibitori de histondeacetilază, vaccinuri peptidice, terapia genică cu oligonucleotide anti BCR-ABL etc. Recent, în cazurile care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la două sau mai multe TKI, au fost obţinute rezultate terapeutice prin recurgerea la tratamentul cu *omacetaxin*[17] (un inhibitor al sintezei/translaţiei proteice) administrat subcutanat, ca tratament de inducţie urmat de întreţinere[29].



Bibliografie

1. Bhatia R. Chronic myeloid leukemia. In Hematology: Basic Principles and Practice. Edited by Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE et al - 6th ed. „Elsevier Sanders Philadelphia 2013, pp 981-997.
2. Besa EC. Chronic Myelogenous Leukemia. Available at:. 2014.
3. Sandy DK. Chronic Myelogenous Leukemia Staging. Available at:. 2013.
4. National Comprehensive Cancer Network. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2015, NCCN. Available at.
5. Abbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol.* 2012;87(11): 1037-1045.
6. Quintâs-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abll-positive chronic myeloid leukemia. Blood 2009; 113: 1619-1630.
7. Kantarjian HM, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia. Hematol Oncol Clin N Am 2004;18(3):XV- XVI.
8. Cortes J, Kantarjian H. How I treat newly diagnosed chronic phase CML. Blood 2012; 120 (7): 1390-1397.
9. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013; 122(6):872-884.
10. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2009; 23:1054-1058.
11. Mauro MJ. Goals for chronic myeloid leukemia TK inhibitor treatment: how little disease is too much?. ASH Education Program Hematology 2014: 234-239.
12. Branford S, Melo Jr, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter?. Blood 2009; 114(27): 5426-5435.
13. Quintas Cardana, Kantarjjan H, OBrien S et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. J Clin Oncol 2007; 25:3908-3914.
14. Yeung DT, Mauro MJ. Prognostic significance of early molecular response in chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors - ASH Education Program, Hematology 2014: 240-243.
15. Hughes TP, Saglio G, Kantarjjan HM et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. Blood 2014; 123(9): 1353-1360.
16. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, et al. Early molecular and cytogentic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia 2012; 26(9): 2096-2102.
17. Volpe G, Panuzzo C, Ulisciani S, Cilloni D. Imatinib resistance in CML. Cancer Lett 2009;274(1):1- 9.
18. Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. Lancet Oncol 2007;8(11): 1018-1029.
19. Cardama AQ, Jorge Cortes **J.** Molecular biology of bcr-abll-positive chronic myeloid leukemia. Blood 2009;113:1619-1630.
20. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood 2011 ; 118(5): 1208-1215.
21. Kantarjjan HM, Cotes JE, Kim DW et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosin kinase inhibitors. Blood 2014; 123:1309-1318.
22. Kantarjjan HM, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J et al. Ponatinib in patients with Ph+ leukemias resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation: Longer - term follow-up of the PACE trial. J Oncol 2014; 32:7081.
23. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. J Clin Oncol 2009;27(3):469-471.



24. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood 2014;123(4):494-500.
25. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. J Clin Oncol 2012;30(3):232-238.
26. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Garcia-Manero G, Wierda W et al. Predictive factors for outcome and response in patients treated with second generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase post imatinib failure. Blood. Oct 28 2010.
27. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. Blood 2012; 119(15):3403-12.
28. Lima L, Bernal-Mizrachi L, Saxe D, Mann KP, Tighiouart M, Arellano M et al. Peripheral blood monitoring of chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib, second-line agents, and beyond. Cancer. 2011 ; 117(6): 1245-52.
29. Khoury HJ, Cortes J, Baccarani M et al. Omacetaxine mepesuccinate in patients with advanced chronic myeloid leukemia with resistance or intolerance to tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Lymphoma* 2015;56(1): 120-127.

Leucemia limfocitară cronică

Definiţie

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este o boală monoclonală a ţesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă şi acumularea unei clone de limfocite mici, morfologic aparent mature, dar incompetente imunologic. Aceste limfocite proliferează la nivelul măduvei osoase cu descărcare în sângele periferic şi cu acumulare ulterioară la nivelul ganglionilor limfatici, splinei, ficatului, altor ţesuturi şi organe, înlocuind limfocitele normale. În majoritatea cazurilor (peste 95%) proliferarea interesează limfocitele B, iar în mai puţin de 5% din cazuri proliferează limfocite T[1, 2].

Epidemiologie

LLC este cea mai frecventă formă de leucemie, reprezentând 25-30% din totalul leucemiilor şi având o incidenţă de aproximativ 2,5/100.000/an. În majoritatea cazurilor LLC apare după vârsta de 50 de ani (vârsta medie 65-70 de ani). Este mai frecventă la bărbaţi (raport bărbaţi:femei 2:1), dar proporţia tinde să se egalizeze după vârsta de 75 de ani. LLC este mai frecventă la rasa albă şi în ţările vestice (de 20-30 de ori mai frecventă decât în ţări asiatice precum Japonia, China)[1, 3].

Etiopatogeneză

Etiologia LLC este în continuare necunoscută. Sunt studii care sugerează implicarea unor stimuli antigenici cronici sau a unor factori cunoscuţi ca mutageni: radiaţii ionizante, agenţi alchilanţi, diverse substanţe chimice industriale sau utilizate în agricultură. Rolul acestor factori mutageni nu a putut fi susţinut. LLC este mai frecevent în anumite familii, descendenţi de gradul I al bolnavilor cu LLC sau alte boli limfoproliferative având un risc de 3-5 ori mai crescut de a dezvolta LLC. De asemenea, 15-20% din rudele sănătoase ale pacienţilor cu LLC prezintă o limfocitoză monoclonală cu limfocite B CD5+, rata de evoluţie a acestei limfocitoze înspre LLC fiind de 1- 2% pe an. Au fost incriminaţi, ca posibili factori cu rol etiologic (asemănător cu lim-



foamele maligne) unele virusuri limfotrope precum HTLV I *(Human T Leukemia/ Lymphoma Virus 1),* fără a exista o dovadă certă.

Patogenetic, clona de limfocite proliferează autonom într-un ritm extrem de lent, celulele maligne au o durată de supravieţuire mult prelungită, majoritatea lor fiind blocate în faza G0 a ciclului celular. Procesul de apoptoză (moarte celulară programată) este dereglat; 90% din cazurile de LLC au valori crescute ale BCL-2 care blochează apoptoza. Celulele leucemice se acumulează în organism crescând masa limfocitară totală. Celulele leucemice proliferează iniţial la nivelul măduvei osoase, de unde se descarcă în sângele periferic şi vor infiltra zonele de ţesut limfoid din diverse organe (ganglioni, splină, ficat, derm, tract digestiv etc.) înlocuind limfocitele B şi T normale[1, 4].

Limfocitele maligne proliferante exprimă pe suprafaţa lor markeri antigenici de linie limfocitară B (CD20, CD19), dar şi antigenul CD5, marker caracteristic limfocitului T. **Celula de origine** în LLC pare a fi limfocitul B cu memorie, fapt reieşit prin studierea profilului genetic al acestor celule şi care a contrazis date anterioare conform cărora limfocitul malign din LLC ar proveni dintr-un limfocit naiv, din limfocite ale centrului germinativ sau din limfocite B normale CD5 pozitive (aflate în procent redus în sângele periferic la periferia centrilor germinativi ganglionari). Întrucât limfocitele B CD5+ normale sunt prezente în zona de manta a foliculilor limfatici, LLC cu celule B este cel mai probabil o hemopatie malignă cu originea în limfocite de zonă de manta. Expresia antigenelor CD5 şi CD23 ar fi o modificare secundară, în cursul trasformării maligne limfocitare.

Incompetenţa imunologică a limfocitelor **B** proliferante explică starea de **imunodeficienţă** caracteristică **LLC,** cu incidenţa crescută a infecţiilor în cursul bolii. Într-un procent de **10-25%** din cazuri pot fi prezente însă şi **manifestări autoimune** (îndeosebi anemii hemolitice autoimune şi trombocitopenii imune)[5, 6]. Autoanticorpii ar fi secretaţi de limfocitele maligne proliferante sau de limfocitele **CD5+** normale.

La **50-80%** din cazurile de LLC sunt prezente **anomalii citogenetice.** Cele mai frecvente sunt deleţia 13q, trisomia 12q, deleţia 11 q, deleţia 17p, deleţia 6q. Aceste anomalii au şi un important rol prognostic: supravieţuiri prelungite în cazurile cu del13 şi supravieţuiri de scurtă durată la pacienţii cu de 17q şi/sau 11q.

În cadrul celulelor maligne din LLC, genele care codifică regiunea variabilă a lanţurilor grele de imunoglobuline pot suferi sau nu mutaţii **(status mutant sau non- mutant)** ceea ce influenţează evoluţia favorabilă sau nefavorabilă a bolii făcând ca în cadrul LLC să fie de fapt vorba despre două entităţi nosologice. În cazurile non-mutante este prezent şi factorul genetic ZAP-70, o proteină citoplasmatică (o tirozin kinază) care, în mod normal, este exprimată pe limfocitele T (ca parte a receptorului limfocitului T - *TCR*); prezenţa ZAP-70 sugerează un prognostic nefavorabil[3, 7].

Simptomatologie[1, 2]

Debutul bolii este insidios. Un important număr de cazuri evoluează mult timp asimptomatic şi afecţiunea este depistată accidental. Cel mai adesea apar **simptome generale nespecifice** ca astenie, pierdere în greutate, inapetenţă, transpiraţii profuze îndeosebi nocturne, alterarea stării generale. În alte cazuri, investigaţiile efectuate cu ocazia **infecţiilor intercurente repetate** (bronşite, pneumonii, piodermite, herpes zoster, tuberculoza, erizipel) sunt revelatoare pentru existenţa LLC.



Examenul obiectiv aduce elemente importante pentru diagnostic:

• **Adenopatia generalizată şi simetrică** este caracteristică. **Ganglionii măriţi** au volum variabil (de la mărimea unui bob de fasole, la mărimea unui pumn), de consistenţă “de organ” (nu sunt duri), sunt mobili, neaderenţi şi nedureroşi.

• Este prezentă şi o **hipertrofie a pachetelor ganglionare interne** (în mediastinul superior sau mijlociu, în hilii pulmonari, în abdomen) care poate provoca sindroame de compresiune. În unele cazuri, această hipertrofie poate fi mai precoce decât adenopatia externă şi ganglionii măriţi sunt descoperiţi cu ajutorul examenului radiologic sau al echografiei abdominale. Uneori se produce şi **hipertrofia amigdalelor.**

• **Splenomegalia,** cel mai adesea moderată (nu ajunge, de obicei, la dimensiunile din leucemia mieloidă cronică), este prezentă la majoritatea cazurilor în momentul diagnosticării şi are tendinţa la progresiune. În anumite cazuri splina atinge dimensiuni enorme şi poate genera fenomene compresive sau infarcte splenice. **Ficatul** poate fi moderat mărit în 30-40% din cazuri.

• Uneori apar **leziuni leucemice** (infiltrative) **cutanate** sub formă de dermită pruriginoasă (placarde roşii, tuberozităţi, papule diseminate pe corp, eritrodermie exfoliativă).

• Se pot produce **infiltraţii în organe interne:** tub digestiv, ficat, glande salivare şi lacrimale (sindrom Mikulicz); acestea sunt răspunzătoare de manifestări variabile de la caz la caz.

• Mai pot fi constatate **paloarea asociată cu un icter moderat, purpura,** iar în unele cazuri sunt prezente **vasculite, tiroidite** sau alte manifestări de producerea cărora sunt răspunzătoare tulburările autoimune.

• În formele cu limfocite T leucocitoza (limfocitoza) şi splenomegalia sunt foarte pronunţate, în timp ce adenopatiile sunt de dimensiuni mai reduse.

Examinări de laborator

1. Examenul sângelui periferic

Hiperleucocitoză cu **limfocitoză absolută.** În **frotiul periferic** se constată un aspect monoton al elementelor nucleate, 60-90% fiind reprezentate de limfocite, care nu prezintă deosebiri evidente faţă de normal. Sunt foarte frecvente aşa-numitele “umbre celulare” Gumprecht, rezultate din zdrobirea limfocitelor cu ocazia întinderii frotiului şi a colorării (semn de fragilitate limfocitară). Granulocitele şi monocitele însumează câteva procente (numărul lor absolut poate fi normal la început, dar scade treptat pe măsura accentuării insuficienţei medulare). La examenul **flow-citometric,** pe suprafaţa limfocitelor proliferante se pune în evidenţă pozitivitate pentru *CD5, CD23, CD19, CD20,* negativitate CD 10, CD22, FMC7.

Anemia, cu caracter normocitar-normocrom, este frecventă, de grad moderat şi cu tendinţă de agravare lentă. La producerea anemiei contribuie mai mulţi factori: liza autoimună, hipersplenismul şi scăderea capacităţii de producţie medulară; deseori, prin apariţia unui component hemolitic autoimun, anemia îmbracă un aspect mai sever. În aceste cazuri, pe lângă sindromul anemic se constată şi sindromul hemolitic: icter, bilirubinemie neconjugată crescută, hipersideremie, reticulocitoză. Testul Coombs evidenţiază anticorpii antieritrocitari.

Numărul trombocitelor este iniţial normal, scăzând treptat în fazele avansate ale bolii. La producerea trombocitopeniei pot contribui aceiaşi factori ca şi în cazul anemiei.



2. **Studiul aspiratului medular şi al biopsiei osteo-medulare**

Măduva osoasă are un aspect normo- sau hipercelular, iar infiltraţia leucemică **depăşeşte proporţia de 30% din totalul celulelor medulare** (criteriu de diagnostic). În funcţie de gradul acestei infiltrări, sunt dislocate celelalte serii celulare ale măduvei. Infiltraţia leucemică este iniţial interstiţială, apoi nodulară, pentru ca în stadiile avansate să fie difuză. Mielograma permite aprecierea gradului de infiltrare leucemică şi oferă totodată relaţii asupra hematopoiezei reziduale (aspecte importante în aplicarea tratamentului).

3. **Modificările imunologice** sunt prezente în majoritatea cazurilor:

• modificarea competenţei imunologice a limfocitelor B explică **deficitul imunităţii umorale.** Proteinograma arată scăderea fracţiunilor gamaglobulinelor serice, iar imunoelectroforetic se constată o scădere a Ig normale (în special a IgM). Deficienţa producerii de anticorpi (la care se asociază neutropenia) va avea ca urmare o predispoziţie accentuată la infecţii;

• există un **dezechilibru al populaţiilor de limfocite T reglatoare,** cu scăderea pronunţată a limfocitelor T helper şi creşterea limfocitelor T supressor, astfel încât raportul Th/Ts se inversează (normal 1,5-2). Acest fapt explică hipo-gamaglobulinemia (prin acţiunea supresoare a limfocitelor T_S asupra limfocitelor B producătoare de anticorpi). Afectarea imunităţii celulare este dovedită şi de **deprimarea transformării blastice** a limfocitelor cultivate la fitohemaglutinină;

• manifestări autoimune: anemie hemolitică, trombocitopenie autoimună. **Testul Coombs se pozitivează** în formele cu hemoliză autoimună; anticorpii antieritrocitari pot fi IgG sau IgM, cu fixare de complement, cel mai adesea activi la cald. Mai pot fi prezente **reticulocitoza, hiperbilirubinemia neconjugată, crioglobulinemie, diverşi autoanticorpi** (factor reumatoid sau antinuclear).

4. **Alte teste:** în faze avansate de boală apar creşteri ale lactat dehidrogenazei serice, acidului uric, a beta-2-microglobulinei. **Examenul citogenetic** pentru evidenţierea unor modificări cum ar fi **del (17p),** precum şi investigaţii pentru definirea **statusului mutant sau nemutant al bolii,** eventuala prezenţă a **CD38 sau ZAP-70,** au importanţă prognostică şi de orientare a tratamentului. Ele vor fi efectuate ori de câte ori există posibilitatea tehnică[7, 8].

Diagnosticul pozitiv se poate susţine în prezenţa a cel puţin 3 elemente:

• limfocitoză absolută în sângele periferic, peste 5000/mm^3, cu morfologie de tip matur, menţinută minim 3 luni, cu excluderea limfocitozei reactive;

• cel puţin 30% limfocite la nivel medular;

• limfocite de tip monoclonal, exprimând pe suprafaţă nivele scăzute de Ig, pozitivitate pentru CD5, CD23, CD19, CD20.

Examenul citogenetic pentru evidenţierea unor modificări cum ar fi del (17p), precum şi investigaţii pentru definirea statusului mutant sau nemutant al bolii, eventuala prezenţă a CD38 sau ZAP-70, vor fi efectuate atunci când există posibilitatea tehnică.

Clinic sunt prezente, în funcţie de stadiul bolii, poliadenopatia şi splenomegalia cu caracterele descrise la simptomatologie.

Stadializarea LLC[1, 2, 3, 9]

LLC evoluează în 5 stadii (după **sistemul elaborat de Rai);** atât evoluţia cât şi prognosticul şi atitudinea terapeutică sunt în funcţie de stadiul afecţiunii.



• stadiul 0 - limfocitoză în sânge şi în măduva osoasă, cu absenţa adenopatiilor şi hepatosplenomegaliei (supravieţuire peste 10 ani);
• stadiul 1 - limfocitoză şi adenopatii (supravieţuire 8 ani);
• stadiul 2 - limfocitoză şi spleno- sau hepatomegalie (supravieţuire 5-6 ani);
• stadiul 3 - limfocitoză şi anemie (Hgb sub 11 g%);
• stadiul 4 - limfocitoză şi trombocitopenie (sub 100.000/mm^3).

În stadiile 3 şi 4 supravieţuirea este de 1-2 ani. Caracterul autoimun al anemiei sau trombocitopeniei nu plasează boala în stadiul 3 sau 4, acestea putând fi prezente încă de la debutul bolii. Se consideră boala ca fiind în stadii avansate atunci când anemia şi trombocitopenia sunt urmarea insuficienţei medulare.

O altă stadializare a LLC (după **criteriile lui Binet)** recunoaşte trei stadii:
• stadiul A - limfocitoză, afectarea a mai puţin de 3 arii ganglionare;
• stadiul B - afectarea a mai mult de 3 arii ganglionare + spleno-, hepatomegalie;
• stadiul C - prezenţa anemiei (Hgb sub 10 g%) şi/sau trombocitopeniei (sub 100.000/mm^3), independent de numărul zonelor ganglionare afectate.

Stadializarea aprobată de OMS combină cele două stadializări: stadiul A (0 sau 1), stadiul B (2), stadiul C (3 sau 4).

Diagnostic diferenţial

1. Limfocitozele secundare infecţiilor (reactive): mononucleoza infecţioasă, toxoplasmoza, infecţia cu virusul citomegalic etc. Adenopatiile şi/sau hepato-splenomegalia apar în context febril, la vârste tinere, leucocitoza este moderată şi limfocitele nu au imunofenotipul caracteristic. Testele imunologice (atc IgM) specifice fiecărei infecţii mai sus amintite vor fi pozitive.

2. Limfoamele maligne nehodgkiniene cu descărcare leucemică: examenul histopatologic, inclusiv cu analiza imunofenotipică, este decisiv:
• LNH cu celule din zona de manta este cel mai greu de diferenţiat de LLC. Imunofenotipic exprimă CD5, CD19, CD20, FMC7, SIg, CD22 şi CD79b, dar este negativ pentru CD23 şi CD38.
• Limfomul splenic cu celule viloase - lipsesc adenopatiile, iar splina este de dimensiuni foarte mari. Imunofenotipic este pozitiv pentru sIg, CD19, CD20, CD22 şi CD 79b, negativ pentru CD5.
• Limfomul folicular cu descărcare leucemică - lipseşte CD5 şi CD23, dar se pozitivează CD10 şi CD22.

3. Leucemia mielodă cronică: splenomegalia este mai pronunţată, lipsesc adenopatiile periferice, aspectul frotiului periferic este complet diferit (deviere la stânga, bazofilie), citogenetic cromozom Ph1 pozitiv, examen PCR cu detectarea transcriptului bcr/abl.

4. Leucemia cu celule păroase (varianta cu leucocitoză şi limfocitoză): predomină pancitopenia şi splenomegalia; imunofenotipic CD11c şi CD25 sunt pozitive,
biopsia osteo-medulară are modificări patognomonice.

Evoluţie şi complicaţii

Se poate vorbi despre **două tipare evolutive diferite în cadrul LLC.**

1. LLC caracterizată prin **status mutant** al genei pentru lanţul greu de Ig şi cu **lipsa marker-ului ZAP70** - boala are o evoluţie blândă îndelungată, iar supravieţuirea este uneori de 15-20 de ani de la diagnostic **(forme relativ benigne,** cu adenosplenomegalie de dimensiuni reduse, limfocitoză moderată şi păstrarea funcţiei medulare).



2. LLC caracterizată prin **status nemutant** al genei pentru lanţul greu de Ig şi în care **este prezent ZAP70;** este o **formă agresivă,** cu o evoluţie rapid progresivă, mai ales la vârste mai tinere şi la femei; în acestea semnele generale sunt mai evidente, hipertrofia organelor limfatice mai importantă, leucocitoza şi limfocitoza mai pronunţate[2, 8, 10].

Principalele **cauze de deces** sunt infecţiile, anemia hemolitică şi caşexia. **LLC nu se transformă niciodată în LA,** aşa cum se întâmplă în LGC (când apar LA terminale, acestea reprezintă grefa unei a doua forme de neoplazie).

O posibilitate specială de evoluţie a LLC este apariţia *sindromului Richter;* acesta este un limfom cu celule mari (imunoblastic) aparţinând aceleiaşi clase de limfocite ca cele din LLC, dar în unele cazuri celulele limfomului aparţin altei clone celulare (este o a doua neoplazie). De remarcat că LLC este boala malignă în care apare cu incidenţa cea mai mare **o a doua neoplazie** (boală Hodgkin, limfoame non-Hodgkin, alte cancere).

Alte complicaţii ale LLC sunt reprezentate de: insuficienţa medulară, fenomene compresive abdominale, caşexie, infecţii iterative şi **tulburări autoimune** ca urmare a depresiunii imunologice.

În formele de **LLC cu limfocite T** evoluţia este mai severă, supravieţuirea reprezintă 30% din cea a formelor similare de LLC cu limfocite B.

Factori prognostici în LLC

Pentru a putea prezice cât mai bine evoluţia bolii şi, în acelaşi timp, pentru a indica un tratament adaptat agresivităţii bolii se urmăresc factorii prognostici:

1. Factori prognostici clinici:

• *stadiul clinic* - supravieţuirea mediană se corelează invers cu stadiul;

• *modelul de invazie tumorala la nivel medular:* invazia de tip difuz are evoluţie mai rapidă;

• *timpul de dublare a numărului de limfocite:* dublarea numărului de limfocite <12 luni este considerat factor de prognostic negativ.

2. Factori prognostici moleculari şi genetici:

- **Statusul mutant/nonmutant al genelor care codifică regiunea variabilă a lanţurilor grele de imunoglobuline:** Recombinarea segmentelor genice ce controlează regiunile moleculelor Ig ca şi fenomenul fiziologic de hipermutaţie are loc la nivelul centrului germinai. La aproximativ 50% din cazurile de LLC limfocitele maligne prezintă mutaţie somatică a genelor ce controlează regiunea variabilă a moleculelor de Ig (IgV_H). *Cazurile cu absenţa mutaţiei IgVH (germline IgV_H) au o boală mai agresivă, cu un prognostic mai rezervat.*

- **Markeri imunologici detectaţi cu ajutorul flow-citometriei:** Indicatori ai unui prognostic mai rezervat sunt: expresia membranară a ***CD38*** (40-50% din cazuri) şi a ***ZAP70*** (asociată cu absenţa mutaţiei IgV_H).

- **Examenul citogenetic:**

• deleţia de la nivelul braţului scurt al cromozolului 17 **(del 17p13)** este asociată cu pierderea funcţiei supresoare tumorale a genei p53. **Boala este agresivă,** cu progresie mai rapidă, remisii de scurtă durată, supravieţuirea este redusă, frecvent apare rezistenţă la tratamentul cu agenţi alkilanţi şi analogi purinici;

• **trisomia 12** - aspect morfologic atipic şi boală mai agresivă;



• deleţia la nivelul 11**q22-q23 (19%** din cazuri) - mase ganglionare voluminoase, boala mai agresivă, supravieţuire redusă;

• **deleţia 13ql4 -** supraexpresia protooncogenei bcl2; evoluţie mai lentă a bolii;

3. **Alţi markeri de prognostic negativ:** valori crescute ale $beta_2$-microglobulinei, LDH, valori crescute ale receptorilor serici solubili CD25, valori crescute ale CD23 eliberat în ser.

Tratament

Tratamentul LLC este individualizat, adaptat stadiului bolii. **În stadiile A (0 şi 1) şi B (2)** şi în **formele benigne, cu evoluţie lentă, nu este indicată** începerea, imediat după stabilirea diagnosticului, a unui tratament activ. Se recomandă supravegherea bolnavului prin controale periodice, cu **iniţierea tratamentului** în prezenţa elementelor ce indică progresia bolii[1, 11, 12]:

• simptome generale: scădere ponderală >10% în ultimele 6 luni, astenie marcată, transpiraţii nocturne >1 lună, febră nelegată de infecţii (febră de boală) >2 săptămâni;

• insuficienţă medulară progresivă cu anemie şi/sau trombocitopenie;

• limfocitoză progresivă: creşterea numărului de limfocite cu peste 50% în 2 luni sau dublarea numărului de limfocite în mai puţin de 6 luni;

• anemie şi/sau trombocitopenie imună non-responsive la corticoterapie;

• splenomegalie progresivă sau simptomatică (compresivă);

• limfadenopatie masivă, simptomatică;

• infecţii bacteriene recurente, hipo-gamaglobulinemie simptomatică;

Dacă este vorba despre **forme agresive** de LLC sau de boală aflată în **stadiul C (3 sau 4)** tratamentul trebuie aplicat de la început. El vizează reducerea masei limfocitare totale, fapt care va duce la degajarea măduvei osoase de elementele leucemice şi repopularea ei cu celule normale, precum şi reducerea adenopatiilor şi spleno- hepatomegaliei.

A. Chimioterapia

1. **Analogi purinici.** Din această grupă de substanţe se utilizează în principal *fludarabina,* mai puţin *cladribina* sau *pentostatinul;* reprezintă astăzi tratamentul de primă linie în LLC. **Fludarabina** se administrează oral (po) sau intravenos (iv): ca *monoterapie,* cicluri de 5 zile repetate la 28 zile, maxim 6 cicluri; *în combinaţii,* în principal *cu ciclofosfamida (scheme FC) şi rituximab (scheme R-FC),* cu rată superioară a răspunsurilor[13, 14, 15].

Prin scăderea limfocitelor CD4+ şi neutropenia asociată, terapia cu fludarabină predispune la **infecţii cu germeni oportunişti** şi la declanşarea unor citopenii autoimune. Pentru a preveni infecţiile oportuniste (cu virusuri herpetice, *citomegalovirus, Pnneumocystis jiroveci*, *toxoplasma*), pe perioada tratamentului + minim 2 luni după încheierea acestuia se administrează **terapie profilactică** cu sulfamethoxazol/trimetoprim (Biseptol) şi antivirale (aciclovir, ganciclovir).

2. **Agenţi alchilanţi.** O lungă perioadă de timp, alkilanţii au reprezentat principalul mijloc terapeutic al LLC. Astăzi ei sunt indicaţi în principal la cazurile la care administrarea fludarabinei este contraindicată (pacienţi în vârstă, cazuri cu fenomene autoimune).

Se poate recurge la *chlorambucil,* ca monoterapie sau în asociere cu un corticosteroid (dexametazonă, prednison, metilprednisolon) sau rituximab. Se folosesc mai



multe scheme, cu administrare zilnică (iniţial 4-6 mg apoi reducere treptată, în funcţie de scăderea numărului leucocitar) sau intermitentă (14 mg/zi timp de 10-14 zile lunar, 6-12 cicluri). Asocierea cu Rituximab îmbunătăţeşte rata răspunsului şi este o opţiune de tratament pentru pacienţii vârstnici, peste 70 de ani, care nu ar putea tolera un tratament mai agresiv, cu rezultate similare. Remisie completă se obţine doar la 3-7% din cazuri, dar se observă o diminuare a leucocitelor, adenopatiilor şi splinei în 45-86% din cazuri. Mai poate fi utilizată *ciclofosfamida,* în monoterapie sau în combinaţii similare celor utilizate pentru LNH (CHOP, COP etc.), precum şi *bendamustin,* un agent alchilant mai nou, administrat două zile consecutiv, repetat la 28 zile (are rată de răspuns superioară, dar şi toxicitate mai mare)[16].

3. Anticorpi monoclonali

a. Anti CD20:

• **Rituximab** - anticorp monoclonal **himeric uman/şoarece,** produs prin inginerie genetică; administrare intravenoasă sau subcutanată ca **monoterapie** (rar) sau în **combinaţii** cu alte citotoxice: cel mai frecvent cu fludarabină şi ciclofosfamidă (R-FC), chlorambucil (R-Chl), mai rar cu alemtuzumab, idelalisib, alte chimioterapice. Are eficienţă ridicată în combaterea fenomenelor autoimune, dar nu are efect în cazurile cu del17. Se poate administra intravenos (în perfuzii) sau subcutanat.

• **Ofatumumab** - anticorp monoclonal total **umanizat;** se administrează în combinaţie cu chlorambucil, în cazuri intolerante/refractare la combinaţiile cu fludarabină.

• **Obinutuzumab** - anticorp monoclonal total **umanizat,** cu acţiune **citotoxică directă;** în combinaţie cu chlorambucil are rezultate terapeutice şi tolerabilitate net superioare rituximab-ului.

b. Anti CD52:

• **Alemtuzumab,** anticorp umanizat; indicat mai ales la cazurile cu **del17,** la care rituximabul nu este eficient; se administrează în monoterapie sau în combinaţii (ex. R-FC+alemtuzumab). Eficienţa maximă când boala este localizată **predominant medular;** cazurile cu adenopatii marcate, tumorale (bulky) răspund mai puţin la acest tratament. Are indicaţie şi în schemele de consolidare după transplant sau chimioterapie high-dose (eradicarea bolii reziduale medulare). Se administrează **subcutanat,** timp de 18 săptămâni, de trei ori pe săptămână în doze crescânde, până la maxim 30 mg/doză). Principalul neajuns este imunosupresia indusă cu **risc mare de infecţii oportuniste** (reactivare virus *Citomegalic, Pneumocystis jiroveci)*[17, 18, 19].

4. Inhibitori kinazici: Mecanismul lor de acţiune este similar inhibitorilor de tirozinkinază utilizaţi în tratamentul leucemiei mieloide cronice. Recent au fost introduşi în terapie **ibrutinib** (inhibitor al kinazei Bruton, ca preparat oral, bine tolerat, util la pacienţii vârstnici) şi **idelalisib** (util în combinaţii cu rituximab, pentru cazurile cu recădere sau refractare)[20, 21, 22].

5. Imunomodulatori imidazolici: Lenalidomida, singură sau în combinaţii, în principal cu rituximab. Este un preparat oral, relativ bine tolerat şi de pacienţii vârstnici[23].

B. Corticoterapia

În cazurile cu măduvă osoasă infiltrată, cu rezervă hema-topoietică mică, tratamentul se începe cu **prednison** (30-60 mg/zi, individualizat) la care se adaugă ulterior un citostatic. Prednisonul este indicat, în mod deosebit, în formele însoţite de citopenii autoimune, de eritrodermie. Prednisonul scade volumul formaţiunilor tumorale gan-



glionare şi al splinei, provocând o revărsare în circulaţie a limfocitelor, unde acestea sunt mai uşor atacate de citostatice. Având efect imunosupresiv, administrarea prelungită a corticosteroizilor favorizează infecţiile, agravând imunosupresia. De aceea se vor utiliza pe perioade cât mai scurte; aplicarea lor izolată, mai ales în formele benigne, este inutilă şi periculoasă.

C. Radioterapia

Constituie în prezent un mijloc terapeutic de rezervă. **Iradierea splinei** este indicată rar, în unele forme cu Splenomegalie compresivă sau rezistenţă la chimioterapie (regresiune nesatisfăcătoare după citostatice). Se poate aplica o tehnică de iradiere fracţionată cu doze mici (săptămânal), ceea ce va duce la distrugerea limfocitelor splenice, al căror loc este luat de alte limfocite din circulaţie, ce vor fi la rândul lor distruse la o şedinţă ulterioară. Se obţine, astfel, un efect global chiar dacă iradierea se aplică doar asupra unui singur teritoriu. **Iradierea unor mase ganglionare voluminoase,** îndeosebi abdominale, rezistente la tratament, poate duce la înlăturarea fenomenelor compresive şi la scăderea dimensiunilor ganglionare.

D. Splenectomia

Este o modalitate terapeutică la care se recurge rar. Ea este indicată în cazurile rebele de hipersplenism, în formele evolutive cu splenomegalii gigante (care provoacă tulburări mecanice şi hemodinamice) neresponsive la celelalte mijloace terapeutice.

E. Tratamentul complicaţiilor autoimune (AHAI, trombocitopenia imună etc.)

Se poate recurge la **corticoterapie** (prednison sau metilprednisolon) per oral, **1** mg/kgcorp, 2-4 săptămâni, apoi reducere treptată a dozelor; de asemenea, se pot administra **imunoglobuline iv** în doză mare - 0,4 mg/kg corp, administrate într-o singură doză sau fracţionate în 2-4 zile. Cazurile refractare pot răspunde la **imunosupresoare:** Ciclosporină 5-8 mg/kg/zi sau mycophenolat mofetil (utilizat mai ales pentru imunosupresie posttransplant).

F. Formele tumorale sau sindromul Richter

Se va recurge la scheme de polichimioterapie utilizate în tratamentul limfoamelor, adaptat subtipului histologic (cel mai frecvent LNH difuz cu celule mari B, tratat cu schema **R-CHOP).**

G. Transplantul medular

Rolul acestuia în tratamentul LLC nu este încă foarte clar conturat. El este utilizat în principal la pacienţii mai tineri, cu status non-mutant al bolii şi cu răspuns nefavorabil la tratamentul amintit. Se utilizează mai ales **allotransplantul** (standard sau non-mieloablativ). Alemtuzumab-ul poate fi utilizat ca terapie de consolidare a remisiei post-transplant. Bolnavii fără boală minimă reziduală au o evoluţie mai favorabilă. Eradicarea bolii minime reziduale poate duce la întreruperea tratamentului LLC[24].

H. Tratamentul adjuvant şi paleativ

- Apariţia **hiperuricemiei** reclamă administrarea de inhibitori ai xantin-oxidazei **(Allopurinol).** Pentru a preveni **sindromul de liză tumorală** (cu nefropatia urică şi hiperfosfatemie, ce pot evolua spre insuficienţă renală acută), tuturor pacienţilor cărora li se administrează chimioterapie se vor asocia şi allopurinol, alcalinizarea urinii, hidratare.
- Infecţiile intercurente necesită un **tratament antibiotic, antimicotic, antiviral,** energic şi ţintit.
- Prezenţa **hipogamaglobulinemiei** impune tratament substitutiv cu **imunoglobuline** (10-20 g i.v. la 20-21 zile). Este indicat dacă apar infecţii bacteriene severe, dese, recidivante.



- Prezenţa unui număr foarte mare de leucocite (>300.000/mm^3) poate determina apariţia unui **sindrom de hipervâscozitate** care necesită leucafereză.

Evaluarea răspunsului terapeutic[1]

• **Răspuns complet:** Dimensiuni sub 1 cm ale tuturor nodulilor limfatici; ficat şi splină normale; lipsa simptomelor generale; leucocite >1500/mm^3; limfocite B circulante normale; trombocite >100.000/mm^3; hemoglobină >11 g/dl; măduvă osoasă normocelulară cu <30% limfocite şi absenţa de noduli limfatici B.

• **Răspuns parţial:** Scăderea cu cel puţin 50% a nodulilor limfatici, a splinei şi ficatului; prezenţa oricărui simptom general; leucocite >1500/mm^3 sau ameliorarea acestora cu >50%; scăderea limfocitelor B circulante cu cel puţin 50%; trombocite >100.000/mm^3 sau cu creştere >50% de la valorile bazale; hemoglobina >2 g/dl faţă de valorile bazale; măduvă osoasă hipocelulară sau >30% limfocite sau noduli limfatici B.

• **Boală progresivă:** Creşterea nodulilor limfatici sau a ficatului şi splinei cu cel puţin 50%; prezenţa oricărui simptom general; orice valoare a leucocitelor; creşterea cu cel puţin 50% a limfocitelor circulante; trombocite scăzute cu cel puţin 50% faţă de valorile bazale; scăderea hemoglobinei cu >2 g/dl faţă de valorile bazale; măduva osoasă cu limfocite >30% faţă de normal.

Bibliografie

1. Mir MA. Chronic Lymphocytic Leukemia. Available:. 2015.
2. Yee KW, O'Brien SM. Chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2006;81(8): 1105-29.
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111: 5446-5456.
4. Zenz T, Mertens D, Kuppers R et al. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Nat Rev Cancer. 2010; 10(l):37-50.
5. Moreno C, Hodgson K, Ferrer G et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance. Blood 2010; 116: 4771-4776.
6. Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. Haematologica. 2011;96(5):752-61.
7. Coscia M, Pantaleoni F, Riganti C et al. IGHV unmutated CLL B cells are more prone to spontaneous apoptosis and subject to environmental prosurvival signals than mutated CLL B cells. Leukemia. 2011;25:828-837.
8. Mougalian SS, O'Brien S. Adverse prognostic features in chronic lymphocytic leukemia. Oncology (Williston Park). 2011;25(8):692-6, 699.
9. Zwiebel JA, Cheson BD. Chronic lymphocytic leukemia: staging and prognostic factors. Semin Oncol. 1998;25(l):42-59.
10. Krober A, Seiler T, Benner A et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2002; 100: 1410-1416.
11. Wierda WG, O'Brien S, Wang X et al. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(31):4088-95.

Kay NE, Geyer SM, Call TG et al. Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previ ously untreated B chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2007;109(2):405-11.

12. Ricci F, Tedeschi A, Morra E et al. Fludarabine in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review. Ther Clin Risk Manag. 2009;5(1): 187-207.



13. Bouvet E, Borel C, Ob' eric L et al. Impact of dose intensity on outcome of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen given in the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2013;98(l):65-70.
14. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2010;28: 1756-1765.
15. Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. J Clin Oncol. 2011 ;29(26):3559-66.
16. Jaglowski SM, Alinari L, Lapalombella R et al. The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2010; 116(19):3705-3714.
17. Griben JG. How I treat CLL up front. Blood. 2010;115:187-197.
18. Zent CS, Call TG, Shanafelt TD et al. Early treatment of high-risk chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab and rituximab. Cancer. 2008; 113(8):2110-2118.
19. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol. 2013;31:88- 94.
20. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. New Engl J Med. 2013;369(1):32-42.
21. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. New Engl J Med. 2014;370(11):997-1007.
22. Molica S. Immunomodulatory drugs in chronic lymphocytic leukemia: a new treatment paradigm. Leuk Lymphoma. 2007;48(5):866-9.
23. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM et al. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. Blood. 2014;123(24):3727-3732.



20. LIMFOAMELE MALIGNE

Andrei Cucuianu

Limfoamele maligne sunt un grup foarte heterogen de afecţiuni maligne ale sistemului imunitar. În concepţia actuală, reflectată în Clasificarea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS, WHO) 2008[1], limfoproliferările maligne cuprind atât entităţile considerate în mod clasic ca limfome maligne, adică *limfomul Hodgkin* şi *limfomele non- Hodgkin,* cât şi alte malignităţi ale sistemului limfatic cum sunt *leucemiile acute limfoblastice, leucemiile limfoide cronice* şi *gamapatiile monoclonale* (tabelul 20.1). O serie de entităţi considerate până mai demult ca separate, cum ar fi limfomul limfoblastic şi leucemia acută limfoblastică, sau limfomul limfoplasmocitic şi macroglobulinemia Waldenstrom sunt recunoscute acum ca având practic aceleaşi caracteristici fiziopatologice, fiind considerate ca entităţi comasate.

Tabelul 20.1. Clasificarea OMS 2008 a limfoproliferarilor maligne (după Swerdlow et al, 2008). Entităţile mai frecvent întâlnite sunt marcate cu **"bold".**

Limfoproliferări de linie B	**Limfoproliferări de linie T/NK**	**Limfomul Hodgkin (LH)**
- ***Neoplasme cu celule B pre-cursoare*** o **Limfomul limfoblastic/leucemia acută limfoblastică B** - ***Neoplasme cu celule B mature (periferice)*** o **Leucemia limfatică cronică B/limfomul limfocitic B** o Leucemia prolimfocitara B o Macroglobulinemia Waldenstrom/Limfomul limfo-plasmocitic o Limfomul splenic de zona mar-ginala (± limfocite viloase) o Leucemia cu celule păroase o **Mielomul multiplu/plasmocitomul solitar** o **Limfomele extranodale de zona marginală de tip MALT** o **Limfomul zonei de manta** o **Limfomul folicular** o **Limfomul difuz cu celule mari B (DLBCL)** o **Limfomul Burkitt/leucemia acută limfoblastică tip Burkitt (LAL3)**	- ***Neoplasme cu celule T precursoare*** ***o*** **Limfomul lifoblastic T/leucemia acută limfoblastică T** - ***Neoplasme cu celule T mature (post-timice, periferice)*** o Leucemia prolimfocitară T o Leucemia cu celule mari granulare T o Limfomul/leucemia cu celule T adulte (ATLL) - HTLV1-related o Limfomul cu celule NK/T de tip nasal o Limfomul cu celule T de tip enteropatie o Limfomul hepatosplenic cu celule T o Limfomul subcutan panniculitis- like o **Mycosis fungoides/sindromul Sezary** o Limfomul anaplazic T de tip cutanat o Limfomul T periferic, *not otherwise specified (NOS)* o Limfomul angioimunoblastic T o **Limfomul anaplazic T sistemic**	- ***LH nodular cu predominenţă limfocitară*** - ***LH clasic*** o **LH tip scleroză nodulară** o LH clasic bogat în limfocite o **LH tip celularitate mixtă** o LH tip depleţie limfocitară



I. Limfomul Hodgkin (LH)

Definiţie. Limfomul Hodgkin (LH) este o neoplazie a ţesutului limfoid caracterizată prin prezenţa celulelor maligne Reed-Sternberg şi Hodgkin, înconjurate de o populaţie reactivă, formată din limfocite T şi B, neutrofile, eozinofile, histiocite, plasmocite. Celulele maligne provin probabil din transformarea unui limfocit B din centrul germinativ folicular.

Epidemiologie. LH este o boală rară, incidenţa fiind de aproximativ 2-5 cazuri/1**00.000** locuitori/an. **LH** poate apărea la orice vârstă. Vârsta mediană de incidenţă este de 38 de ani. Se descriu două vârfuri de incidenţă, unul la adulţii tineri, între 15- 35 de ani şi al doilea, mai puţin pronunţat, după **60** de ani. Ambele sexe sunt afectate în mod egal[2, 3].

Etiopatogeneză. Etiologia LH este necunoscută. O serie de factori de risc pentru apariţia bolii au fost incriminaţi:

Infecţia cu virusul *Epstein-Barr* (EBV) este considerată ca fiind una din etapele

probabile în apariţia fenotipului malign în LH. Dat fiind însă că prevalenţa infecţiei

cu EBV în populaţia generală este foarte mare, majoritatea indivizilor având infecţia primară (mononucleoză infecţioasă) în copilărie sau adolescenţă, este evident că EBV nu este capabil "per se" să inducă apariţia fenotipului LH şi că sunt necesare alte evenimente celulare pentru transformarea malignă (patogeneza "multi-step");

Infecţia cu virusul *Epstein-Barr* (EBV) este considerată ca fiind una din etapele

probabile în apariţia fenotipului malign în LH. Dat fiind însă că prevalenţa infecţiei

cu EBV în populaţia generală este foarte mare, majoritatea indivizilor având infecţia primară (mononucleoză infecţioasă) în copilărie sau adolescenţă, este evident că EBV nu este capabil "per se" să inducă apariţia fenotipului LH şi că sunt necesare alte evenimente celulare pentru transformarea malignă (patogeneza "multi-step");

a. Factorul ereditar. S-a descris o oarecare agregare familială a cazurilor de LH, existând familii în care există mai multe cazuri de LH în aceeaşi generaţie sau în generaţii diferite. Totuşi, aceste situaţii sunt foarte rare; în plus, nu se cunosc caracteristicile moştenite care ar putea predispune la apariţia bolii;

b. Unii autori au propus existenţa unui defect imun intrinsec care precede apariţia bolii. Astfel, s-a observat o susceptibilitate crescută la infecţii la unii pacienţi vindecaţi de LH[2, 3].

Manifestări clinice. Debutul clinic este insidios, pe parcursul a luni, sau chiar ani de zile, constând din apariţia unor adenopatii, în special supradiafragmatice, cel mai frecvent în regiunile laterocervicale sau supraclaviculare. Ganglionii din LH sunt de regulă de dimensiuni de peste 2 cm diametru, de consistenţă fermă, nedureroşi, de obicei mobili pe planurile subiacente. În cazurile avansate, ganglionii pot atinge dimensiuni foarte mari, de peste 10 cm (aspect cunoscut drept adenopatii "bulky") şi se pot fixa pe planurile subiacente. Aproximativ jumătate din pacienţii cu LH prezintă adenopatii mediastinale, prezenţa acestora putând să se traducă clinic prin tuse seacă, disfonie, edem compresiv (edem "în pelerină"). Mai rar, adenopatiile apar subdiafragmatic (inghinal, abdominal). În cazurile avansate poate apărea splenomegalie, hepatomegalie, infiltrate extraganglionare (perete toracic, glande mamare, leziuni osoase, pleurezie



etc.). La mai mult de jumătate din pacienţi, pe lângă adenopatii pot să apară semne generale, în special scăderea în greutate, febră şi transpiraţiile profuze. Se consideră scăderea în greutate ca fiind semnificativă dacă pacientul a pierdut mai mult de 10% din greutatea iniţială pe parcursul ultimelor 3 luni. Febra specifică LH apare în lipsa altor cauze (de exemplu infecţii) şi este tipic caracterul ondulator (febră tip Pel Ebstein) pe parcursul a săptămâni sau luni de zile. Transpiraţiile profuze, în special cele nocturne sunt de asemenea frecvente. Triada simptomatică slăbire-febră-transpiraţii este cunoscută sub numele de *simptome B,* fiind tipică atât pentru LH dar şi pentru alte limfoproliferări maligne. Prezenţa unuia sau mai multor simptome B se asociază cu un prognostic negativ. Alte semne, mai puţin specifice, sunt pruritul, durerea la ingestia de alcool, tulburări neurologice[2, 3].

Explorări paraclinice. Cea mai importantă analiză pentru stabilirea diagnosticului de LH este *biopsia ganglionară* chirurgicală. Puncţia-biopsie cu ac fin poate orienta diagnosticul, dar nu are o sensibilitate şi specificitate suficiente pentru un diagnostic de certitudine. Aspectul histopatologic tipic al biopsiei ganglionare din LH este acela de "granulom Hodgkin", evidenţiindu-se prezenţa celulelor maligne - celulele Reed- Sternberg şi Hodgkin - înconjurate de o populaţie reactivă benignă formată din limfocite T şi B, granulocite neutrofile şi eozinofile, monocite.

Celula *Reed-Sternberg (CRS)* este celula malignă tipică din LH. Este o celulă gigantă, cu diametrul de 20-50 pm, în mod tipic binucleată, cu nucleoli proeminenţi, intens bazofili. Acest aspect a fost asemănat cu un "cap de bufniţă". Celula *Hodgkin (CH)* este varianta uninucleată a CRS. CRS şi CH sunt limfocite B transformate, provenind probabil din centrul germinativ al foliculului limfatic. În LH *clasic,* CRS şi CH prezintă o expresie slabă sau absentă a antigenilor B tipici (CD 19, CD20, CD79a) prezentând în schimb o expresie puternică a antigenilor de activare CD30, CD 15 şi uneori a CD25. În subtipul de LH *nodular cu predominenţă limfocitară,* celulele Reed- Stemberg au un aspect atipic cu nucleu unic lobulat (celule "popcorn"), având o expresie puternică a CD20 şi fiind negative pentru CD15 şi CD30[4].

Populaţia reactivă constă din limfocite B, T, granulocite neutrofile, eozinofile, macrofage dispuse în jurul CRS şi CH, de unde aspectul de "granulom". Aceste celule reactive sunt celule normale, fiind doar mobilizate în ganglionii interesaţi de către citokinele secretate de CRS şi CH. Astfel, în mod oarecum paradoxal, în structura ganglionilor patologici din LH, celulele maligne sunt în minoritate, principala componentă a celularităţii fiind reprezentată de populaţia reactivă[2, 4].

Din punct de vedere histopatologic, se disting mai multe subtipuri. Conform clasificării Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) 2008, se descriu două categorii principale şi anume *LH nodular, cu predominenţă limfocitară,* o formă atipică şi rară de LH şi *LH clasic,* formă tipică, frecventă, de LH[4]. Principalele caracteristici clinice, histopatologice şi imunohistochimice ale acestor subentităţi sunt:

1. LH nodular, cu predominanţă limfocitară:

- Celule maligne rare, cu nucleu unic, lobulat (celule *popcorn).*
- CD20 pozitiv, CD15, CD30 negative.
- Adenopatii localizate, deseori unice.
- Evoluţie lentă, indolentă, prognostic favorabil.



2. LH clasic este compus din patru subtipuri, având următoarele caracteristici:

a. LH clasic, bogat în limfocite (BL):

• Puţine CRS şi CH.
• Populaţie reactivă abundentă formată în special din limfocite T.
• Prognostic favorabil.

b. Scleroză nodulară (SN). LH SN este cel mai frecvent subtip de LH, cuprinzând 60-70% din toate cazurile:

• Noduli limfoizi conţinând CRS şi CH în cantităţi variabile înconjuraţi de benzi de fibroză.
• Asociat frecvent cu prezenţa de mase ganglionare mediastinale.
• Prognostic relativ favorabil.

c. Celularitate mixtă (CM):

• Număr crescut de CRS şi CH.
• Deseori stadii avansate la diagnostic (stadii III, IV).
• Prognostic nefavorabil.

d. Depleţie limfocitară (DL):

• Număr crescut de CRS şi CH.
• Puţine celule reactive de acompaniament.
• Deseori în stadii avansate la diagnostic.
• Prognostic nefavorabil.

Alte modificări de laborator frecvent întâlnite în LH şi care ajută la conturarea diagnosticului şi stabilirii prognosticului acestor pacienţi sunt creşterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), semnificând un prognostic nefavorabil, leucocitoză cu neutrofilie, eozinofilie, limfopenie, mai rar anemie moderată, foarte rar trombocitopenie. Alterarea testelor funcţionale hepatice, în special cele care semnifică colestaza (fosfataza alcalină serică, gama-glutamil-transpeptidaza, bilirubina directă), ridică suspiciunea infiltrării hepatice. Creşterea lactat-dehidrogenazei (LDH) are o semnificaţie prognostică defavorabilă, asemănătoare creşterii VSH. Alte modificări frecvent întâlnite sunt fierul seric scăzut cu feritina normală sau crescută (aspect de „anemie cronică simplă"). Biopsia osteo-medulară este necesară pentru stadializare, infiltrarea medulară cu CRS şi CH semnificând un stadiu avansat (stadiu IV). În caz de suspiciune de afectare hepatică sau a altui organ este utilă biopsierea acestora, evidenţierea la examenul histopatologic a unui infiltrat tip granulom Hodgkin semnificând de asemenea un stadiu IV[2, 3].

Explorări imagistice. Radiografia toracică poate evidenţia lărgirea mediastinului, în special a mediastinului anterior, cu contur policiclic. O lărgire a mediastinului la mai mult de 1/3 din diametrul toracic are semnificaţie de boală "bulky", aceasta fiind un factor de prognostic nefavorabil. Ecografia poate evidenţia mase ganglionare abdominale şi eventual infiltrate circumscrise hepatice, splenice. Deşi radiografia toracică şi ecografia sunt utile în evaluarea iniţială a LH, explorarea de elecţie pentru stabilirea gradului de extindere al bolii este examenul CT. În general, pentru o primă evaluare se efectuează CT toraco-abdomino-pelvin. În cazurile rare în care se suspectează determinări cerebrale se cuprinde în câmpul de CT şi craniul. Examenul CT se repetă după 3-4 cure de chimioterapie pentru aprecierea răspunsului, la finalul tratamentului şi oricând există suspiciunea unui răspuns nesatisfăcător sau a unei recidive. În ultimul timp,



metoda de elecţie pentru aprecierea răspunsului la tratament este examenul PET-CT *(positron emission tomography)* care are avantajul de a aprecia şi gradul de activitate metabolică a leziunilor descrise la CT. Examenul PET-CT este important mai ales la acei pacienţi la care după tratament rămân mase ganglionare vizibile la CT, ceea ce se întâmplă relativ frecvent, mai ales la pacienţii cu mase voluminoase iniţiale. Dacă aceste mase evidenţiază activitate metabolică la examenul PET, semnificaţia este de răspuns incomplet sau recidivă; în schimb dacă masele respective nu prezintă activitate metabolică, semnificaţia lor este aceea de ţesut fibros, "cicatriceal" restant. Examenul IRM nu este indicat de rutină în LH, fiind util în special la pacienţii cu tulburări neurologice, IRM având o sensibilitate mai mare decât CT pentru sistemul nervos central[2, 3].

Diagnostic, stadializare. Biopsia ganglionară chirurgicală sau biopsia de organ în rarele cazuri în care nu exista ganglioni biopsiabili, este investigaţia diagnostică de elecţie. Examenul histopatologic relevă aspectul de "granulom Hodgkin" cu diversele sale variante descrise mai sus. Examenul imunohistochimic este esenţial la ora actuală pentru a confirma imunofenotipul celulelor maligne (în special pozitivitatea CD30 şi CD15 pe celulele Reed Sternberg şi Hodgkin în LH clasic). LH trebuie diferenţiat de orice altă afecţiune care poate evolua cu adenopatii (infecţii, limfoamele non-Hodgkin, leucemiile limfoide, metastazele ganglionare ale tumorilor solide, sarcoidoză, etc.). Aceste afecţiuni au un aspect clinic, histopatologic şi imunohistochimic diferit de al LH. O problemă mai dificilă este diagnosticul diferenţial dintre LH cu prezentare mediastinală şi limfomul non-Hodgkin cu celule B mari de tip primar mediastinal; deşi aspectele clinice şi morfologice pot fi similare, diagnosticul este tranşat de imunohistochimie, celulele maligne din LNH B mediastinal fiind CD20-pozitive, CD15-negative, CD30-negative sau slab pozitive.

Stadializare. Stadializarea este foarte importantă pentru alegerea unei strategii terapeutice optime, fiind probabil cel mai important factor de prognostic. La ora actuală, sistemul de stadializare folosit în mod curent în LH este stadializarea *Ann Arbor.* Aceasta ia în considerare numărul de arii limfatice implicate, topografia acestor arii limfatice în relaţie cu diafragmul (supradiafragmatic, subdiafragmatic), interesarea unor organe non-limfatice (determinări extra-limfatice) şi prezenţa semnelor generale B (febră, slăbire în greutate, transpiraţii nocturne). Ariile limfatice luate în considerare includ ganglionii limfatici (mai frecvent cervicali, supraclaviculari, axilari, mediastinali, mai rar abdominali, inghinali, foarte rar celelalte grupe ganglionare) şi splina. Sistemul de stadializare Ann-Arbor, defineşte 4 stadii:

Stadiul I. Doar o singură arie limfatică este interesată

Stadiul II. Sunt interesate două sau mai multe arii limfatice, de aceeaşi parte a diafragmului (de obicei supradiafragmatic)

Stadiul III. Sunt interesate două sau mai multe arii limfatice, de ambele părţi ale diafragmului

Stadiul IV. Afectare difuză a unui organ non-limfatic cum ar fi ficatul, măduva osoasă, plămânul, altele.

La datele oferite de cele 4 stadii descrise anterior se mai iau în considerare următoarele caracteristici:

1. Prezenţa sau absenţa unuia sau mai multor semne generale B - absenţa semnelor generale se notează cu „A" iar prezenţa acestora cu **„B".**



2. Afectarea parţială a unui organ extra-limfatic, apărută prin diseminare localizată, prin contiguitate de la o regiune ganglionară adiacentă (notată cu **„E”).** Afectarea extra-ganglionară localizată trebuie diferenţiată de afectarea difuză de organ, caracteristică stadiului IV.

3. Prezenţa maselor tumorale mari (“bulky”) definită ca mase ganglionare >10 cm în diametru sau un raport mediastin/torace >0,33 (măsurătorile mediastinului şi toracelui fiind făcute la nivelul vertebrelor D6 - D7). Prezenţa maselor “bulky” se notează cu litera **„X”**.

Astfel, dacă de exemplu suntem în faţa unui pacient care, după examenul clinic şi toate investigaţiile de bilanţ (imagistică, histologie medulară, etc.), prezintă adenopatii laterocervicale, supraclaviculare şi mediastinale, transpiraţii nocturne, un raport mediastin/torace de 0,45 şi un infiltrat pulmonar drept, contiguu la adenopatiile mediastinale, stadiul acestui pacient va fi *IIBEX* (mai multe mase ganglionare de aceeaşi parte a diafragmului, prezenţa unui semn general, infiltrat extra-limfatic localizat, masă tumorală mare).

Evoluţie, factori de prognostic, complicaţii

În prezent, cu un tratament adecvat, majoritatea pacienţilor cu LH se vindecă. Şansa de vindecare depinde însă de o serie de factori de prognostic. De exemplu, dintre pacienţii diagnosticaţi în stadii precoce (I - II), 75-90% se vor vindeca spre deosebire de doar 30-69% din cei diagnosticaţi în stadii avansate (III şi IV). Dat fiind că, la ora actuală, majoritatea pacienţilor sunt diagnosticaţi în stadii precoce, se poate aprecia că 70-80% din totalitatea pacienţilor cu LH se vindecă. Următorii parametri sunt consideraţi a fi factori de prognostic negativ[5, 6]:

1. Stadiile Ann Arbor III şi IV
2. Vârsta >40 de ani
3. Afectare extralimfatică prin contiguitate
4. VSH >50 mm/oră
5. Prezenţa semnelor generale B (cu excepţia stadiului I)
6. >3 arii ganglionare afectate
7. Masa tumorală “bulky”.

Dacă în evaluarea pre-terapeutică se iau în considerare toţi aceşti factori, se identifică practic 3 grupe prognostice:

1. LH precoce favorabil: stadiu Ann Arbor I - II, fără alţi factori de prognostic negativ
2. LH precoce nefavorabil: stadiu Ann-Arbor I - II cu cel puţin un factor de prognostic negativ (excepţie stadiul IB fără alţi factori de prognostic defavorabili, care este încadrat în grupul precedent)
3. LH avansat: stadiile Ann-Arbor III şi IV cu sau fără alţi factori de prognostic defavorabil.

Complicaţiile bolii ţin pe de o parte de afectarea mecanică, prin compresiune, exercitată de mase ganglionare mari pe diverse structuri adiacente şi pe de altă parte de infiltrarea neoplazică a unor organe non-limfatice. Astfel, masele ganglionare voluminoase pot produce stază venoasă şi limfatică, cu apariţia edemului regional (de exemplu edem “în pelerină” în cazul unor adenopatii mediastinale compresive sau edeme de membre în cazul unor adenopatii axilare, abdominale, inghinale voluminoase); mai rar,



adenopatiile compresive abdominale pot provoca tulburări de tranzit, icter mecanic. Compresiunea pe structuri nervoase este mai rar întâlnită în LH, putând duce la dureri de tip radicular, pareze, paralizii. Infiltraţia neoplazică prin contiguitate, în special pulmonară, poate duce la afectare respiratorie variabilă, de la dispnee cu tuse iritativă până la insuficienţă respiratorie. Infiltrarea difuză a unor organe extra-limfatice (stadiul IV de boală) poate duce la insuficienţa de organ, de exemplu insuficienţă hepatică (icter, hipoalbuminemie, tulburări de coagulare) sau insuficienţă medulară, manifestată prin anemie, hemoragii, infecţii. Tratamentul în sine este o sursă de complicaţii (prezentate în detaliu la subpunctul „Efectele secundare ale tratamentului LH”).

Tratamentul LH

LH poate fi vindecat prin radioterapie, chimioterapie sau combinaţia acestora. Deşi există la ora actuală mai multe “şcoli” în ceea ce priveşte abordarea tratamentului LH, considerăm că atitudinea optimă constă în tratamentul combinat, constând din chimioterapie completată cu radioterapie, în special la pacienţii cu volum tumoral iniţial mare (“bulky”). Ca în orice afecţiune neoplazică deosebim tratamentul de linia întâi, efectuat imediat după diagnostic şi stadializare şi tratamentul de liniile a doua/a treia în cazurile refractare sau după recidive. În continuare, vom prezenta o strategie terapeutică care se foloseşte la ora actuală în multe centre de profil[6-11]:

1. Tratamentul de linia 1 (schemele de chimioterapie sunt prezentate în detaliu la sfârşitul capitolului)

a. LH clasic stadiile I-II favorabil

- Chimioterapie, schema ABVD, 4 cicluri + radioterapie (RT) în doză de 30 Gy pe masele iniţiale

b. LH clasic stadiile I-II nefavorabil

- Chimioterapie, schema ABVD, 6 cicluri + RT 30-36 Gy

c. LH clasic stadiile III-IV

- Chimioterapie cu schema ABVD, 8 cicluri, sau cu schema BEACOPP, 8 cicluri
- Radioterapie 30-36 Gy dacă iniţial au existat mase bulky iniţiale, sau dacă după cele 8 cure persistă mase reziduale >1,5 cm.
- *Alegerea între curele ABVD şi BEACOPP este încă un subiect de controversă, schema BEACOPP fiind probabil mai eficientă în stadiile avansate, dar şi grevată de complicaţii mai frecvente, uneori severe.*
- *La pacienţii >60 de ani se optează preferenţial pentru cure ABVD, dată fiind toxicitatea mai mare a curelor BEACOPP.*
- *La pacienţii <60 de ani, următoarele trăsături (considerate factori adiţionali de gravitate) ar orienta tratamentul mai degrabă spre BEACOPP decât spre ABVD:*
    - *Stadiul IV*
    - *Albumina <4 g/dl*
    - *Leucocit > 15.000/mmc*
    - *Limfocite <6%*
    - *Hemoglobina <10 g/dl*
    - *Sexul masculin*
    - *Vârsta >50 de ani*

d. LH nodular cu predominenţă limfocitară:

- Stadiul IA - se poate opta pentru expectativă, după extirparea chirurgicală a ganglionului implicat;



- Celelalte stadii:
    - Atitudine identică cu LH clasic;
    - Având în vedere pozitivitatea pentru CD20, se poate adăuga anticorpul monoclonal anti-CD20, rituximab, 375 mg/m^2 în ziua 1 a fiecărui ciclu de chimioterapie.

2. Tratamente de linia 2/3.

a. Indicaţii de tratament de linia 2:

- Lipsa răspunsului clinic după 2-3 cure de chimioterapie
- Lipsa răspunsului complet (clinic şi imagistic) la bilanţul intermediar (după 4 cure)
- Recidivă <12 luni de la obţinerea răspunsului complet
- Recidivă >12 luni, cu stadiu III-IV, sau masă bulky şi/sau semne generale
- În caz de recidivă la >12 luni, dar cu stadiul recidivei I-II, fără masă bulky, fără semne generale, se poate folosi schema de chimioterapie iniţială (folosită ca tratament de linia 1).

b. Scheme de chimioterapie de linia 2 (detaliate la finalul capitolului):

- DHAP sau IGEV, 4 cicluri, urmate în mod ideal, de chimioterapie high-dose + autotransplant de celule stem.

c. Tratament de linia 3: a doua recidivă sau boala refractară la 2 linii de tratament:

- Se foloseşte o schemă de linia a doua care nu a fost folosită în prealabil;
- Chimioterapie high-dose + autotransplant (dacă nu s-a făcut în prealabil);
- În rare cazuri se indică transplantul alogenic de celule stem.

3. Scheme de polichimioterapie folosite mai frecvent în LH:

- **ABVD**

    Doxorubicin 25 mg/m^2, zilele 1, 15
    Bleomycin 10 mg/m^2, zilele 1, 15
    Dacarbazin 375 mg/m^2, zilele 1, 15
    Vinblastin 6 mg/m^2, zilele 1, 15
    Repetat la 28 zile, 4-8 cicluri

- **BEACOPP**

    Doxorubicin 25 mg/m^2, ziua 1
    Ciclofosfamida 650 mg/m^2, ziua 1
    Etopozid 100 mg/m^2, zilele 1-3
    Vincristin 1,4 mg/m^2 (max. 2 mg), ziua 8
    Bleomycin 10 mg/m^2, ziua 8
    Procarbazină 100 mg/m^2, zilele 1-7
    Prednison 40 mg/m^2, zilele 1-14
    Repetat la 21 zile, 6-8 cicluri

- **IGEV**

    Ifosfamidă 2000 mg/m^2, zilele 1-4
    Mesna 900 mg/m^2, după Ifosfamidă, la orele 0, 2, 4, zilele 1-4
    Gemcitabină 800 mg/m^2, zilele 1 şi 4
    Vinorelbină 20 mg/m^2, ziua 1



Prednisolon 100 mg, sau Dexametazonă 16 mg, zilele 1-4 G-CSF, 5 µg/kg, zilele 7-12

Repetat la 21 zile, 4 cicluri

- DHAP

Cisplatin 100 mg/m^2, ziua 1

Citozinarabinozidă 200 mg/m^2, la 12 ore, ziua 2 Dexametazonă 40 mg, zilele 1-4

Repetat la 21 zile, 4 cicluri

4. Efectele secundare ale tratamentului LH. Chimioterapia şi radioterapia antineoplazică au o serie de efecte adverse, care pot să apară pe termen scurt sau la distanţă de tratament. Aceste efecte secundare nu sunt specifice tratamentului LH, întâlnindu-se în majoritatea neoplaziilor care beneficiază de chimioterapie şi/sau radioterapie. Dat fiind că la ora actuală, majoritatea pacienţilor cu LH se vindecă, limitarea pe cât posibil a efectelor adverse, în special a celor pe termen lung este unul din principalele obiective ale noilor strategii terapeutice.

a. Efectele secundare pe termen scurt al chimioterapiei LH constau în greţuri, vărsături, alopecie, neuropatie (datorată în special alcaloizilor de vinca - vincristin, vinblastin), efectele corticoterapiei prelungite (mai ales în schema BEACOPP), toxicitate hematologică (leucopenie, trombocitopenie, anemie). Radioterapia poate de asemenea să provoace greţuri, vărsături, esofagită, traheită, eritem local, pneumonie, toxicitate hematologică.

b. Printre efectele secundare pe termen lung ale chimioterapiei LH se numără fibroza pulmonară (datorată în special bleomicinei), cardiomiopatie (datorată antraciclinelor - doxorubicina), depresie imună prelungită, complicaţii osoase (osteoporoză, necroză aseptică de cap femural). Radioterapia poate să producă de asemenea fibroză pulmonară, cardiomiopatie, valvulopatii, hipotiroidism, hipogonadism, mielită. Malignităţile secundare sunt probabil complicaţiile cele mai temute pe termen lung, putând fi atribuite atât chimioterapiei (în special cu agenţi alkilanţi), cât şi radioterapiei. Incidenţa unui al doilea cancer după un tratament iniţial pentru LH este de aproximativ 3-10%, variind în funcţie de schemele de chimio-/radioterapie folosite. Printre malignităţile apărute după tratamentul LH, cele mai frecvente sunt leucemiile acute mieloide (apărute în general la 3-5 ani de la tratament) şi limfoamele non-Hodgkin (la 5-15 de la tratament)[2, 12, 13]. Mai rar, pot să apară tumori solide, cum sunt carcinoamele pulmonare, digestive, tiroidiene, genito-urinare, cutanate, sarcoamele, însă acestea apar de obicei mai târziu, chiar la zeci de ani de la tratamentul iniţial pentru LH, relaţia lor cauzală cu acest tratament fiind neclară. În ultimele decenii, utilizarea cu predilecţie a unor scheme cu mai puţini agenţi alkilanţi (de exemplu cura ABVD) şi reducerea intensităţii radioterapiei a dus la scăderea importantă a incidenţei malignităţilor secundare.

II. Limfoame non-Hodgkin (LNH)

Definiție. LNH sunt un grup de neoplazii foarte heterogene din punct de vedere biologic și histologic, cu origine în sistemul limfoid. LNH poate interesa, pe lângă ganglionii limfatici, splina, ficatul, măduva osoasă și practic orice organ care conține țesut limfoid, cum ar fi tubul digestiv, plămânii, tegumentul, tiroida, sistemul nervos central. Gradul de diversitate al LNH se reflectă în clasificarea OMS a limfoproliferărilor maligne (tabelul 20.1).



Epidemiologie. Incidenţa LNH este de aproximativ 15/100.000 locuitori/an. Incidenţa LNH a crescut continuu din 1950, până aproximativ în primul deceniu al mileniului 3, când incidenţa a atins un platou şi există chiar o tendinţă de scădere a acesteia în ultimii ani. Incidenţa LNH creşte cu vârsta, mediana fiind de 60-65 de ani. LNH tind să fie mai frecvente la bărbaţi decât la femei, raportul fiind de aproximativ 1,5/1. Atât incidenţa totală a LNH cât şi incidenţa anumitor subtipuri prezintă variaţii geografice. De exemplu, LNH cu limfocite T sunt mai frecvente în Extremul Orient decât în Europa şi Statele Unite[14-16].

Etiopatgeneză. Nu există factori etiologici care să poată fi incriminaţi singuri în apariţia LNH. LNH prezintă o patogeneză “multi-step”, existând mai multe etape de la iniţierea proliferării care poate fi la început policlonală şi până la emergenţa fenotipului malign. De asemenea, studiul mecanismelor patogenetice subliniază marea diversitate a LNH, practic fiecare subtip prezentând o etiopatogeneză diferită. Există mai mulţi factori care sunt implicaţi în etiopatogeneza bolii în anumite etape[14, 15].

a. Factori predispozanţi:

- **Factori genetici, ereditari.** Existenţa unei predispoziţii genetice este susţinută de existenţa unor agregări familiale de limfoproliferări maligne. Riscul real al apariţiei unui nou caz de LNH în familia unui caz cunoscut este mic, fiind totuşi mai mare decât cel al populaţiei generale[14],
- **Factori externi, de mediu:**
- Infecţii virale:
  - ■ *Virusul Epstein-Barr (EBV)* este implicat probabil în etapele iniţiale ale transformării maligne în anumite subtipuri de LNH, cum ar fi limfomul Burkitt.
  - ■ *Virusul uman legat de limfomul cu celule T (HTLV-1),* este un retrovirus implicat în etiopatogeneza limfomului/leucemiei cu celule T adulte, o formă endemică de LNH, cu incidenţă crescută în Extremul Orient.
  - ■ *Virusul imunodeficienţei umane (HIV)* duce la scăderea supravegherii imune şi probabil din această cauză la creşterea importantă a incidenţei LNH la subiecţii HIV - pozitivi.
  - ■ Infecţia cronică cu virusuri hepatitice, în special *virusul hepatitic C (HCV),* a fost corelată cu un risc crescut de apariţie a LNH de linie B.
  - ■ *Virusul herpetic 8 (HHV-8),* cunoscut şi sub denumirea de virusul sarcomului Kaposi, este implicat în etiopatogeneza bolii Castleman multicentrice, o formă rară de LNH apărută la imunodeprimaţi.
- Infecţii bacteriene:
  - ■ Infecţia cu *Helicobacter pylori (HP)* este implicată în majoritatea cazurilor de LNH gastrice.
  - ■ Infecţia cu *Chlamidia psitacci* este implicată în LNH ale anexelor oculare.
- Expunerea la radiaţii, solvenţi organici, erbicide pare a avea de asemenea un rol limitat în limfomageneză.

b. Patogeneza LNH (limfomageneza). Se consideră la ora actuală că limfoma- geneza este un proces complex, “multi-step”. într-o primă etapă, proliferarea este policlonală, stimulată de anumiţi antigeni (externi, ca în cazul infecţiilor virale sau bacteriene menţionate, sau autoantigeni). într-o etapă ulterioară, în cadrul acestor clone sti-



mulate, apar subclone cu mutaţii la nivelul unor oncogene implicate în creşterea şi diferenţierea celulară, subclone care vor dobândi avantaj de creştere faţă de clonele normale şi îşi vor continua expansiunea în mod autonom, indiferent de prezenţa sau absenţa stimulării antigenice iniţiale. Printre oncogenele ale căror mutaţii se regăsesc în anumite subtipuri de LNH se numără următoarele[4, 15]:

- Mutaţiile oncogenei c-MYC, datorate în special translocaţiei t (8;14), sunt specifice pentru limfomul Burkitt, dar şi pentru unele subtipuri agresive de limfom B difuz cu celule mari.
- Mutaţiile oncogenei BCL-2 (B-cell lymphoma 2), datorate translocaţiei t (14;18) sunt specifice pentru LNH folicular.
- Mutaţiile genei BCL-1/ciclina D1, apărute în general după translocaţia t (11;14) sunt specifice pentru LNH cu celule de manta.
- Mutaţiile genei ALK, ducând la hiperexpresia acesteia sunt specifice pentru LNH anaplazic.

Manifestări clinice

Tabloul clinic al LNH este foarte variat, în funcţie de subtipul histologic. Din punct de vedere clinic, se descriu două grupuri mari: LNH indolente, cu evoluţie naturală pe parcursul a ani de zile şi LNH agresive cu evoluţie naturală de săptămâni sau luni de zile[17]. În acest sens, debutul clinic al simptomatologiei în LNH agresive este rapid, pe parcursul a câtorva săptămâni sau luni şi lent, insidios, uneori pe parcursul a câtorva ani în cazul LNH indolente. Apariţia adenopatiilor este principalul fenomen clinic la debut. Adenopatiile pot fi localizate sau generalizate, pot fi ferme sau de consistenţă scăzută, în general sunt mobile pe planurile subiacente, nedureroase. Spre deosebire de limfomul Hodgkin (LH), în care regiunile ganglionare interesate sunt de obicei apropiate (de exemplu laterocervical + mediastin + axile), în LNH, regiunile implicate pot fi deseori la distanţă unele de altele (de exemplu laterocervical + inghinal). Cazurile în care adenopatiile sunt generalizate sunt mult mai frecvente în LNH, în special în cele indolente, decât în LH. Splenomegalia şi hepatomegalia sunt relativ frecvente la debut sau pe parcursul evoluţiei. Splenomegalia poate fi de dimensiuni mari, chiar gigantă, putând reprezenta în unele cazuri singurul sediu al bolii. Modificările cutanate, constând în erupţii localizate sau generalizate, sau tumori cutanate sunt mai frecvent întâlnite în LNH cu celule T, şi de asemenea, pot constitui unicul sediu al bolii. Diareea, constipaţia, greţurile, vărsăturile sunt prezente în cazul interesării tubului digestiv, dispneea, tusea în cazul afectării pulmonare sau mediastinale, edemul de compresiune, toracic sau al membrelor apare în cazul unor adenopatii masive (mediastinale, axilare, inghinale). Uneori pot apărea colecţii seroase (pleurezie, ascită) fie prin compresiune, fie, mai frecvent, prin interesare tumorală a seroaselor. Semnele neurologice (cefalee, tulburări de vedere, afazie, pareze, paralizii) apar în cazul LNH primar cerebrale sau în cazul diseminărilor cerebrale ale unor limfome cu punct de plecare în alte zone. Anemia este relativ frecventă, în special în LNH indolente sau în LNH agresive avansate şi este deseori expresia interesării medulare. Sindromul hemoragipar, infecţiile sunt rare la debut dar pot apărea pe parcursul evoluţiei. Semnele generale B, descrise şi în cazul LH (febra, transpiraţiile, scăderea în greutate) sunt prezente deseori, în special în LNH agresive. În cazul LNH indolente, apariţia simptomelor B poate semnifica "accelerarea" bolii[14, 15].

Explorări paraclinice



Principala investigaţie diagnostică este *biopsia ganglionară sau de organ,* efectuată preferabil chirurgical. Examenul morfologic al biopsiei relevă prezenţa unor infiltrate limfoide anarhice, care înlocuiesc structurile normale ale organului respectiv. Spre deosebire de LH, unde celulele maligne sunt relativ puţine, majoritatea celularităţii fiind dată de proliferarea reactivă de tip “granulom” Hodgkin, în LNH infiltratul este format în majoritate de celulele clonei maligne. În mare, la examinarea biopsiei din LNH se iau în considerare următoarele aspecte morfologice: mărimea celulelor maligne (mici vs. mari), gradul de diferenţiere (nediferenţiat, imatur vs. diferenţiat, matur), aspectul infiltratului limfoid (difuz vs. nodular). În general (dar nu în toate subtipurile de LNH), aspectul de infiltrat cu celule mici, diferenţiate, dispuse nodular se asociază cu tipurile de LNH indolente d.p.d.v. clinic şi invers, aspectul de infiltrate cu celule mari, slab diferenţiate, dispuse difuz se asociază cu un comportament clinic agresiv[18].

Imunofenotipizarea (imunohistochimia) completează diagnosticul morfopatologic, fiind esenţială pentru o încadrare cât mai precisă a subtipurilor de LNH. Această încadrare în subtipuri bine definite morfologic şi imunofenotipic este importantă mai ales datorită faptului că la ora actuală există tratamente “ţintite”, care se indică doar la anumite subtipuri de LNH. Următorii markeri imunofenotipici sunt utilizaţi de rutină:

a. Markeri tipici pentru LNH cu celule B (85-90% din cazurile de LNH): CD 19, CD20, CD22, CD23, CD79, BCL2, ciclina Dl.

b. Markeri de linie T (10-15% din cazurile de LNH): CD2, CD3, CD7, CD4, CD8, TdT.

c. Markeri de activare: CD30 (Ki-1), CD25

d. Markeri de proliferare: Ki-67, marker nespecific pentru celulele proliferante, aflate în ciclul celular. În LNH agresive, Ki-67 este în general pozitiv în >50% din celule.

e. Markeri de clonalitate: lanţurile uşoare ale imunoglobulinelor (raport k/λ)

Examenele citogenetic şi molecular sunt utile pentru identificarea cu mai multă

precizie a unor subtipuri de LNH, ca şi pentru confirmarea clonalităţii. Urmărirea acestor anomalii după tratament este foarte utilă în aprecierea persistenţei unei boli minime reziduale în cazul obţinerii unor remisiuni clinice. Cele mai frecvente anomalii citogenetice şi moleculare utile în managementul pacienţilor cu LNH sunt cele descrise mai sus la subpunctul “Patogeneza LNH”.

Examenul citologic al sângelui periferic este deseori normal. Uneori se decelează o anemie, mai rar trombocitopenie. Numărul de leucocite poate fi normal crescut sau scăzut, iar pe frotiu apar uneori celulele limfomatoase (aspect de “leucemizare”).

Biopsia osteo-medulară este obligatorie în toate cazurile pentru aprecierea existenţei şi a gradului de extindere al unui eventual infiltrat medular limfomatos. Infiltrarea medulară la diagnostic este semn de boală avansată şi este mai frecventă în LNH indolente, care, datorită tabloului clinic oligo-simptomatic, au o evoluţie relativ lungă pre-diagnostic.

Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) şi lactat-dehidrogeneza (LDH) sunt deseori crescute, corelându-se cu o agresivitate mai mare a bolii, şi/sau un volum tumoral mărit. Testele funcţionale hepatice sunt uneori alterate, în special în stadiile avansate, când există un infiltrat limfomatos hepatic.



Examinările imagistice (radiografiile, CT, IRM, scintigrafia, examinările endoscopice) sunt esenţiale în aprecierea extinderii bolii, uneori constituind şi prima unealtă diagnostică. Uneori, de exemplu în limfoamele de tub digestiv, examenul endoscopic este esenţial atât în aprecierea macroscopică a tumorii, cât şi în prelevarea de material bioptic. Ca şi în LH, examenul PET-CT este util atât pentru aprecierea iniţială a bolii, cât mai ales pentru detectarea unor eventuale focare de activitate după tratament[18].

Clasificarea LNH

Pe parcursul ultimelor decenii mai multe tipuri de clasificări au fost utilizate în LNH. Clasificarea acceptată la ora actuală este clasificarea Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS), varianta revizuită în 2008 (tabelul 20.1)[1]. Clasificarea OMS ia în consideraţie atât caracteristicile morfologice, cât şi cele imunofenotipice. În funcţie de imunofenotip se descriu două grupe mari: LNH B (majoritatea cazurilor, 85-90%) şi LNH-T/NK (10-15% din cazuri). Reamintim că această frecvenţă este caracteristică populaţiei din Europa şi America de Nord, în Extremul Orient, frecvenţa limfoamelor T fiind mai mare (20-25%)[19, 20]. Atât în cadrul limfoamelor B cât şi în cadrul LNH cu celule T/NK, se descriu câte un grup, mai limitat, de entităţi cu celule precursoare (proliferarea este alcătuită din celule imature, slab diferenţiate, cu evoluţie rapidă, agresivă) şi câte un alt grup, mai extins, de entităţi provenind din celule cu diverse grade de maturizare.

Din raţiuni practice, pentru înlesnirea raţionamentului clinic, LNH poate fi categorisit în trei grupuri "clinice": LNH indolente, în care istoria naturală a bolii (evoluţia bolii în lipsa tratamentului specific) se măsoară în ani, LNH agresive, în care istoria naturală se măsoară în luni şi LNH foarte agresive în care istoria naturală se măsoară în săptămâni - până la câteva luni[17] (tabelul 20.2).

Tabelul 20.2. Clasificarea clinică a limfoamelor non-Hodgkin (LNH). Entităţile mai frecvent întâlnite sunt marcate cu **"bold".** * *not otherwise specified* (adaptatat după Hiddemann et al[17].)

De linie B	**De linie T/NK**
LNH indolente (istorie naturală măsurată în ani)	
Limfomul limfocitic/Leucemia limfatică cronică Limfomul Limfoplasmacitoid/Macroglobulinemia Waldenstrom **Limfoamele MALT** **LNH folicular grad I (celule mici)** **LNH folicular grad II (mixt)**	Leucemia cu limfocite mari granulare (LGL) *Mycosis fungoides* **(LNH cutanat cu celule T)**
LNH agresive (istorie naturală măsurată în luni)	
LNH cu celule de manta LNH folicular grad III (celule mari) **LNH difuz cu celule mari**	**LNH T periferice NOS*** LNH angioimunoblastic LNH anaplazic T
LNH foarte agresive (istorie naturală măsurată în săptămâni-luni)	
LNH limfoblastic B/Leucemia acută Limfoblastică B Limfomul Burkitt	**LNH limfoblastic T/Leucemia acută limfoblastică T** Leucemia/limfomul cu celule T adulte (ATLL)

Diagnostic, stadializare

Biopsia ganglionară sau biopsia chirurgicală de organ este investigaţia diagnostică de elecţie. Examenul morfologic trebuie completat întotdeauna cu interpretarea



colorațiilor imunohistochimice. Dată fiind diversitatea formelor şi localizărilor diverselor subtipuri de LNH, diagnosticul diferenţial nu trebuie făcut doar cu alte afecţiuni care evoluează cu adenopatii (infecţii, limfom Hodgkin, leucemiile limfoide, metastaze ganglionare ale tumorilor solide, sarcoidoză etc.), ci practic cu orice altă neoplazie (carcinoame, sarcoame) sau afecţiune inflamatorie cronică (de exemplu colagenoze). Examenul imunohistochimic este esenţial în diferenţierea LNH faţă de alte neoplazii: în LNH se evidenţiază expresia markerilor limfoizi (B sau T) şi absenţa markerilor tipici pentru alte tumori. În afecţiunile inflamatorii cronice sunt absenţi markerii de clonalitate. Ulterior, diagnosticul diferenţial între diferitele subtipuri de limfom, în funcţie de caracteristicile morfologice, imunofenotipice şi citogenetice este esenţial pentru strategia terapeutică.

Stadializarea LNH este aceeaşi ca în LH (stadializarea Ann-Arbor) în majoritatea subtipurilor histologice. În unele forme particulare de LNH cum sunt LNH MALT sau LNH cutanat cu celule T (mycosis fungoides) se folosesc sisteme separate de stadializare[21].

Evoluţie, factori de prognostic, complicaţii

Evoluţia LNH este foarte heterogenă, reflectând diversitatea clinico-patologică. Astfel, LNH indolente sunt mai frecvente la persoane în vârstă, au o evoluţie clinică prelungită, relativ “benignă”, dar sunt diagnosticate deseori în stadii avansate şi sunt rareori curabile. Limfoamele agresive şi foarte agresive apar şi la pacienţi mai tineri, dar deşi au o evoluţie naturală rapid progresivă, sunt deseori diagnosticate în stadii timpurii şi sunt curabile într-o proporţie semnificativă din cazuri[14, 15].

Factori de prognostic. Analiza unui număr mare de cazuri de LNH incluşi în mai multe studii internaţionale, multicentrice, a identificat o serie de parametri cu impact negativ asupra răspunsului la tratament şi supravieţuirii. Două sisteme de apreciere a prognosticului sunt folosite pe scară largă la ora actuală în LNH, IPI (International Prognostic Index) pentru LNH agresive şi FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) pentru LNH foliculare[22, 23].

A. Scorul prognostic IPI se adresează în special **LNH** difuz cu celule mari **B** şi ia în considerare prezenţa a cinci parametri cu impact prognostic negativ, individualizând patru grupe de risc.

Factorii de prognostic IPI:

1. Vârsta >60 de ani
2. Indicele de performanţă 2
3. Stadiile Ann Arbor III şi IV
4. Interesarea a 2 sedii extra-ganglionare
5. Lactatdehidrogenaza (LDH) crescută

Grupe de risc IPI:

1. Risc scăzut = prezenţa a 0-1 factori de prognostic negativ
2. Risc scăzut/intermediar = prezenţa a 2 factori de prognostic negativ
3. Risc intermediar/crescut = prezenţa a 2-3 factori de prognostic negativ
4. Risc crescut = prezenţa a 4-5 factori de prognostic negativ.

B. Scorul prognostic FLIPI a fost adaptat pentru aprecierea prognostică a LNH foliculare şi ia în considerare următorii factori de prognostic negativ:



Factorii de prognostic FLIPI:
1. Vârsta >60 de ani
2. Hemoglobina <12 g/dl
3. Stadiile Ann Arbor III-IV
4. Interesarea a 5 regiuni limfatice
5. Lactatdehidrogenaza (LDH) crescută

Grupe de risc FLIPF.
1. Risc scăzut = prezenţa a 0-1 factori de prgnostic negativ
2. Risc scăzut/intermediar = prezenţa a 2 factori de prognostic negativ
3. Risc intermediar/crescut = prezenţa a 2-3 factori de prognostic negativ
4. Risc crescut = prezenţa a 4-5 factori de prognostic negativ

Complicaţiile LNH constau, ca şi în cazul **LH,** în fenomene de compresiune, în cazul adenopatiilor voluminoase, infiltraţie de organ prin contiguitate sau infiltraţie difuză de organ extra-limfatic, cu suferinţă de organ. Dat fiind că în LNH afectarea extra-limfatică este mult mai frecventă decât în LH, uneori aceasta fiind sediul principal al bolii, fenomenele cauzate de suferinţa de organ sunt şi ele mai frecvente. Printre complicaţiile mai des întâlnite sunt insuficienţa respiratorie (prin infiltrat pulmonar sau colecţii pleurale), insuficienţa medulară (simptome de anemie, hemoragii, infecţii), insuficienţa hepatică, fenomenele digestive (diaree, constipaţie), insuficienţa cardiacă (prin colecţii pericardice), fenomene neurologice (prin compresiune şi/sau infiltraţie primară sau secundară a SNC)[15, 18]. O sursă importantă de complicaţii este tratamentul anti-neoplazic în sine, care are toxicitate în special hematologică (aplazie post-chi- mio-/radioterapie), digestivă, cutanată, cardiacă, accentuarea imunodepresiei, neoplazii secundare (complicaţiile chimio-/radioterapiei sunt descrise în capitolul precedent “Limfomul Hodgkin”).

Supravieţuirea şi vindecarea la pacienţii cu LNH. În mod aparent paradoxal, LNH indolente au o evoluţie naturală favorabilă dar sunt rareori curabile cu mijloacele folosite în mod curent. Pe de altă parte, LNH agresive, deşi au o evoluţie naturală infaustă, au o şansă de vindecare de 30-70%, în funcţie de tipul histologic şi prezenţa factorilor de risc. În ceea ce priveşte supravieţuirea globală la 5 ani (cazuri vindecate dar şi pacienţi care trăiesc indiferent de statusul LNH) este mai mare în LNH indolente (70-80%), chiar dacă majoritatea acestora nu sunt vindecaţi şi mai redusă în LNH agresive (30-70%). Practic, în cazul LNH agresive, pacienţii în viaţă la 5 ani sunt aceia care au răspuns la tratament şi sunt potenţial vindecaţi[17, 18].

Tratamentul LNH

Tratamentul reflectă marea diversitate a entităţilor care compun LNH, fiind adaptat în funcţie de tipul histologic şi de factorii de risc. Astfel, dacă în unele cazuri asimptomatice de LNH indolent nu se indică tratament, mai realistă fiind o atitudine de expectativă (“watch and wait”), în cazurile de LNH agresive şi foarte agresive este absolut necesar tratamentul antineoplazic, de la chimioterapie în doze convenţionale la chimioterapie high-dose cu transplant de celule stem, radioterapie, imunoterapie etc. În plus, o serie de noi molecule sunt testate în trialuri clinice. Schemele terapeutice prezentate în cele ce urmează reprezintă în mare tratamentul standard actual[21-24]. Este posibil ca, în viitorul apropiat, apariţia în practica clinică a unor noi molecule ţintite pe anumite mecanisme patogenetice să schimbe fundamental strategiile terapeutice în LNH,



de la schemele standard aplicate în prezent spre un tratament mai "personalizat", specific caracteristicilor fiecărui pacient în parte.

1. Tratamente de linia 1 (schemele sunt prezentate în detaliu la sfârşitul capitolului).

În LNH de linie B, CD20 pozitive, atitudinea standard la ora actuală este asocierea anticorpului monoclonal anti-CD20, rituximab, cu o schemă de chimioterapie. Astfel în LNH de linie B indolente, una din schemele de tratament des folosite este schema **R-CVP.** În LNH B agresive, regimul standard este schema **R-CHOP.** În general se administrează 6-8 cicluri de chimioterapie la interval de 21 de zile.

În LNH de linie T, se administrează de regulă aceleaşi scheme de chimioterapie, dar fără rituximab, dat fiind că celulele T limfomatoase nu exprimă antigenul CD20. Limfomul cutanat cu celule T *(Mycosis fungoides)* poate beneficia şi de alte modalităţi terapeutice (vezi subpunctul 3.C).

2. Tratamente de linia 2

Schemele de chimioterapie de linia a doua, sau de „salvare", conţin doze mai mari de agenţi chimioterapici şi se indică la pacienţii care recidivează sau sunt refractari la tratamentele de linia 1. În general aceste scheme se adresează LNH agresive, unde se urmăreşte vindecarea pacienţilor. În LNH indolente, recidivele nu impun în general administrarea unor tratamente „de salvare". Una din schemele de linia a doua folosite frecvent în recidivele LNH agresive este schema R-DHAP. La pacienţii sub 65 de ani recidivaţi/refractari, este utilă efectuarea ulterioară a chimioterapiei „high- dose" cu autotransplant de celule stem hematopoietice.

3. Tratamentul unor forme particulare de LNH

A. LNH MALT gastric asociat infecţiei cu *Helicobacter pylori* **(HP).** În cazurile de LNH gastric HP-pozitive aflate în stadiu incipient (când proliferarea tumorală se limitează la mucoasa gastrică), este uneori de ajuns eradicarea prin antibioterapie specifică a HP: în aceste cazuri, proliferarea limfomatoasă este condiţionată strâns de agentul infecţios, eradicarea acestuia putând stopa proliferarea neoplazică. Dacă însă proliferarea limfomatoasă gastrică este mai extinsă, depăşind mucoasa gastrică, eradicarea HP nu este suficientă, fiind necesară asocierea chimioterapiei[25].

B. LNH al sistemului nervos central (SNC) poate fi primar, proliferarea neoplazică fiind limitată la SNC, sau secundar, ca determinare SNC în cadrul unui LNH cu alt punct de plecare. Deoarece citostaticele folosite în dozele standard nu trec bariera hemato-encefalică în cantitate suficientă, este necesară administrarea de chimioterapie în doze mari, utilizându-se în special metotrexatul şi citarabina. De asemenea, în unele cazuri este utilă administrarea directă, intratecală sau intraventriculară a unor doze mici din aceste citostatice. În unele cazuri este recomandată consolidarea prin radioterapie[26].

C. Limfomul T cutanat (mycosis fungoides). Acest tip de LNH poate lua diverse forme, de la simple plăci cutanate eritematoase, la tumori cutanate diseminate, la eritrodermie descuamativă extinsă. În cazurile limitate, este uneori suficient un tratament non-citostatic, cum ar fi PUVA (psoralen + raze ultraviolete A) şi corticoizi administraţi topic. În cazurile mai avansate, poate fi utilă chimioterapia (de exemplu schema CHOP), alfa-interferonul, radioterapia cu fascicul de electroni. Uneori se obţin rezultate spectaculoase după administrarea de anticorpi monoclonali anti-CD52 (alemtuzumab)[27].



D. Limfomul Burkitt şi limfomul limfoblastic. Aceste tipuri de LNH, foarte agresive, necesită un tratament mai intensiv decât celelalte tipuri, cu scheme de chimioterapie tip leucemie acută limfoblastică (de exemplu schema HyperCVAD). În LNH Burkitt şi în LNH limfoblastic B se poate adăuga rituximab[28].

4. Scheme de chimioterapie utilizate în LNH

R-CVP:

- Rituximab 375 mg/m^2, ziua 1
- Ciclofosfamidă 750 mg/m^2, ziua 1
- Vincristin 2 mg, ziua 1
- PDN 40 mg/m^2, zilele 1-5

Repetat la 21 de zile 6-8 cicluri

R-CHOP:

- Rituximab 375 mg/m^2, ziua 1
- Ciclofosfamidă 750 mg/m^2, ziua 1
- Doxorubicină 50 mg/m^2, ziua 1
- Vincristin 2 mg, ziua 1
- PDN 40 mg/m^2, zilele 1-5

Repetat la 21 de zile 6-8 cicluri

R-DHAP:

- Rituximab 375 mg/m^2, ziua 1
- Dexametazonă 40 mg zilele 1-4
- Citarabină 2 g/m^2 la 12 ore, 2 doze, ziua 2
- Cisplatin 100 mg/m^2, ziua 1

Repetat la 21 zile 4-6 cicluri

Protocol LNH SNC

- Metotrexat (MTX) 3000 - 3500 mg/m^2, ziua 1 + folinat de calciu 6 doze (50 mg la 6 ore) la 24 de ore de la începerea MTX.
- Măsurarea concentraţiei serice de MTX ("metotrexinemia") şi creşterea dozelor de folinat în caz de eliminare lentă a metotrexatului.
- Administrare intratecală de MTX 15 mg + Citarabină 50 mg + Dexametazonă 4-8 mg în caz de lichid cefalorahidian (LCR) pozitiv.

Se repetă la 21-28 de zile în funcţie de toleranţa individuală pentru 4 cicluri, apoi reevaluare IRM.

HyperCVAD

1. Ciclul A
   - Ciclofosfamidă - 300 mg/m^2/12 ore, zilele 1, 2, 3
   - Metotrexat intratecal (it) - 15 mg, ziua 2
   - Doxorubicină - 50 mg/m^2, ziua 4
   - Vincristin - 2 mg, zilele 4, 11
   - Dexametazonă - 40 mg zilele 1-4 şi 11-14
   - Citarabină (it) - 70 mg, ziua 7
2. Ciclul B
   - Metotrexat (iv, 24 ore) - 1000 mg/m^2, ziua 1
   - Folinat de calciu (la 24 ore de la începerea MTX) - 50 mg, 6 doze la interval de 6 ore



- Citarabină (iv, 2 ore, la 12 ore) - 3000 mg/m^2, zilele 2, 3.

Se administrează în total 8 cicluri (4A + 4B).

3. Întreţinere - schema POMP (întreţinerea este indicată în LNH limfoblastic, mai puţin în LNH Burkitt):

Vincristin - 2 mg, ziua 1
Prednison - 60 mg/m^2, zilele 1-5
6-Mercaptopurină - 60 mg/m^2, zilele 1-5, 8-12, 15-19, 22-26
Metotrexat - 12,5 mg/m^2, zilele 6, 13, 20, 27.

Se repetă la 28 zile, până la 30 de luni.

Bibliografie

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 4th Edition 2008; p: 10-12.
2. Horning S. Hodgkin Lymphoma. In: Williams Hematology, 8th Edition. McGraw Hill 2010; p: 1527- 1546.
3. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Hematologie Clinică. Casa Cărţii de Ştiinţă, Cluj-Napoca 2009; p: 181-195.
4. Stein H, Delsol G, Pileri S et al. Hodgkin Lymphoma. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 4th Edition 2008; p: 321-324.
5. Maucort-Boulch D, Djeridane M et al. Predictive and discriminating three risk group prognostic scoring system for staging Hodgkin lymphoma. Cancer 2007; 109: 256-264.
6. Vasilache A, Dima D. Limfomul Hodgkin. în: Cucuianu A (sub red.): Protocoale de diagnostic şi tratament în hematologie. Ed. Casa Cărţii de Știință, Cluj-Napoca 2012; p: 43-49.
7. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. New Engl J Med 2007;357: 1916-27.
8. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M. Hodgkin's Lymphoma. ESMO clinical recommendations for diagnosis and follow-up. Annals of Oncology 2009; 20, Suppl 4: 108-109.
9. NCCN Guidelines Version 2.2012. Hodgkin's Lymphoma.
10. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. Blood 2011; 117: 4208-4217.
11. Behringer K, Diehl V. Twenty-five years clinical trials of the German Hodgkin Study Group (GHSG). Eur J Haematol 2005; 75: 21-25.
12. Brusamolino E, Anselmo AP, Klersy C. et al. The risk of acute leukemia in patients treated for Hodgkin's disease is significantly higher after combined modality programs than after chemotherapy alone and is correlated with the extent of radiotherapy and type and duration of chemotherapy: a case-control study. Haematologica 1998; 83: 812-813.
13. Koontz MZ, Horning SJ, Balise R. et al. Risk of therapy-related secondary leukemia in Hodgkin lymphoma: the Stanford University experience over three generations of clinical trials. J Clin Oncol 2013; 31: 592-598.
14. Foon KA, Lichtman M. General considerations of Lymphoma. Epidemiology, Etiology, Heterogeneity and Primary Extranodal Disease. In: Williams Hematology, 8th Edition. McGraw Hill 2010; p: 1497- 1510.
15. Petrov L, Cucuianu A, Bojan A, Urian L. Limfomele non-Hodgkin. în: Petrov L (ed. coord.): Hematologie Clinică, Ed. Casa Cărţii de Ştiinţă 2009; p: 196-254.
16. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann Oncol 1998; 9: 717-720.



17. Hiddemann W, Longo DL, Coiffier B et al. Lymphoma Classification: The gap between biology and clinical management is closing. Blood 1996; 88:4085-4089.
18. Koc O, Wilson W. Non-Hodgkin Lymphoma. In: Young N, Gerson S, High K. Clinical Hematology. Mosby-Elsevier 2006; p: 579-595.
19. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 4th Edition 2008; p: 158-166.
20. Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The WHO classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. Pathol Int 2000; 50: 696-702.
21. Torok T. Limfomele non-Hodgkin. în: Cucuianu A. (sub red.), Protocoale de diagnostic şi tratament în hematologie. Ed. Casa Cărţii de Ştiinţă, Cluj-Napoca 2012; p: 49-58.
22. Blay J, Gomez F, Sebban C. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group. *Blood* 1998; 92: 3562-3568.
23. Maloney DG. Treatment of Follicular Non-Hodgkin Lymphoma. Curr Hematol Rep 2005; 4: 39-45
24. Linch D, Today's treatment of diffuse large B cell lymphomas in adults. Hematology Education 2011; 5: 210-216.
25. Ferruci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoman pathogenesis and treatment. Br J Haematol 2007; 136: 521-538.
26. Schaffer N, Glas N, Herrlinger U. Primary CNS lymphoma. A clinician's guide. Expert Rev Neurother 2012; 12: 1197-1206.
27. Wilcox RA. Cutaneous T Cell Lymphoma. 2011 update on diagnosis, risk-stratification and treatment. Am J Hematol 2011; 86: 928-948.
28. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, Hoelzer D. Lymphoblastic Lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 2011; 79: 330-343.





CAPITOLUL VI - ENDOCRINOLOGIE

21. GLANDA TIROIDĂ

21.1. TIREOTOXICOZA

Simona Fica, Sorina Martin

Definiţie. Tireotoxicoza reprezintă sindromul clinic caracterizat prin expunerea excesivă a ţesuturilor la niveluri crescute de hormoni tiroidieni, ceea ce duce la accelerarea generalizată a proceselor metabolice.

În cele mai multe cazuri, tireotoxicoza se datorează hiperactivităţii glandei tiroide (funcţie tiroidiană crescută, hipertiroidie) cum este cazul în boala Basedow-Graves, guşa polinodulară hipertiroidizată sau nodului autonom; alteori tireotoxicoza apare în contextul blocării funcţiei tiroidiene, cum este cazul unei tiroidite subacute, după administrarea excesivă de hormoni tiroidieni (tireotoxicoza iatrogenă, factitia) sau prin producţie ectopică de hormoni tiroidieni (metastaze de carcinom tiroidian folicular, struma ovarii). Evaluarea funcţională, prin radioiodocaptare tiroidiană a I^{123}, permite clasificarea formelor de tireotoxicoză în forme cu radioiodocaptare (RIC) normală sau crescută şi forme clinice cu captare blocată.

Etiologia tireotoxicozei[1]:

1. Hiperproducţie susţinută de hormoni tiroidieni (hipertiroidism):

TSH supresat, RIC crescută:
- Boala Graves
- Adenomul toxic
- Guşa polinodulară hipertiroidizată
- Hipertiroidismul indus de gonadotropina corionică (hipertiroidismul fiziologic de sarcină, boala trofoblastică, coriocarcinomul)
- Hipertiroidismul familial nonautoimun

TSH supresat, RIC scăzută:
- Hipertiroidismul iod-indus (efect iod-Basedow)
- Hipertiroidismul indus de amiodaronă, datorat eliberării de iod
- Struma ovarii



- Carcinomul tiroidian (folicular) metastatic funcţional

TSH normal sau crescut:

- Adenomul hipofizar secretant de TSH
- Sindromul de rezistenţă la hormoni tiroidieni cu predominenţă hipofizară

2. Excesul tranzitoriu de hormoni tiroidieni (tireotoxicoza):

TSH supresat, RIC scăzut:

- Tiroidita autoimună (silenţioasă, nedureroasă, postpartum)
- Tiroidita subacută virală (de Quervain)
- Tiroidita indusă de medicamente (amiodaronă, litiu, interferon-α, interleukina-2)
- Tiroidita acută infecţioasă
- Tireotoxicoza iatrogenă
- Tireotoxicoza factitia

Guşa toxică difuză (boala Graves)

Boala Graves se caracterizează prin guşă difuză şi hipertiroidism, care pot fi însoţite de oftalmopatie şi rareori de dermopatie infiltrativă pretibială şi acropatie. Este una dintre cele mai frecvente boli tiroidiene, reprezentând 50-80% din cauzele de tireotoxicoză. Este de cinci ori mai frecventă la femei decât la bărbaţi şi poate apărea la orice vârstă, cu un vârf de incidenţă între 20 şi 40 de ani[2].

Etiopatogenie

Este o boală tiroidiană autoimună, multifactorială, determinată de efectele combinate ale mai multor factori de susceptibilitate, genetici şi de mediu. 79% din susceptibilitatea de a dezvolta boala Graves este atribuită factorilor genetici, cum ar fi genele specifice tiroidiene (receptor pentru TSH, tireoglobulina) şi genele imunoreglatorii (HLA, CTLA4, PTPN22), 21% din susceptibilitate fiind atribuită factorilor de mediu (fumat, stres, iod, sarcină şi perioada postpartum, interferon, tratament antiretroviral)[3]. Boala Graves se caracterizează prin producţie de autoanticorpi stimulanţi împotriva receptorului pentru TSH (TRAb), care determină hipertiroidie prin stimularea funcţiei celulei tiroidiene.

În patogenia oftalmopatiei din boala Graves sunt implicate limfocitele şi anticorpii citotoxici orientaţi împotriva unui antigen comun, cum ar fi receptorul pentru TSH, care se găseşte în fibroblaştii orbitali, musculatura extrinsecă a globilor oculari şi ţesutul tiroidian. Apare astfel, activarea şi proliferarea fibroblaştilor oculari şi pre- adipocitelor, cu creşterea grăsimii retroorbitale, infiltrarea cu glicozaminoglicani şi hipertrofia musculaturii extrinseci a globilor oculari. Pe măsură ce boala progresează, infla- maţia scade şi musculatura se fibrozează.

Diagnostic

Diagnostic clinic

Semnele şi simptomele produse de excesul de hormoni tiroidieni (prezente în toate formele etiologice de tireotoxicoză) sunt: scăderea ponderală cu apetit păstrat, tre- morul, tahicardia, palpitaţiile, nervozitatea, fatigabilitatea, hiperkinezia, tranzitul intestinal accelerat cu scaune frecvente, transpiraţiile excesive, intoleranţa la căldură. Se poate asocia slăbiciune musculară şi amiotrofie care pot fi atât de severe încât să împiedice pacientul să se ridice de pe scaun fără ajutor (semnul taburetului). La copii poate apărea



creşterea rapidă, cu accelerarea maturizării osoase. La pacienţii de peste 60 de ani predomină simptomele miopatice şi cardiovasculare[2].

Examenul clinic în boala Graves decelează guşa difuză asociată, uneori, cu thrill la palpare, suflu la auscultaţie, oftalmopatie, rar mixedem pretibial şi foarte rar acropatie. O treime din pacienţii cu boala Graves asociază oftalmopatie. Fumatul reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea oftalmopatiei. Retracţia palpebrală poate fi observată în toate formele de tireotoxicoză, datorându-se stimulării adrenergice a pleoapei superioare. Alte semne clinice ale oftalmopatiei Graves sunt: edemul periorbital, hiperemia şi edemul conjunctival, proptoza, infiltrarea şi fibroza musculaturii extraoculare, cu limitarea mişcărilor oculare şi apariţia diplopiei, leziunile corneene (keratită), pierderea vederii prin afectarea nervului optic.

Semnele oculare din boala Graves au fost clasificate de Werner în 6 clase (prima literă din fiecare clasă formează, alăturate, în engleză, acronimul NO SPECS) reprezentate în tabelul 21.1.

Tabelul 21.1. Clasificarea modificărilor oculare din boala Graves:

Clasa		Caracteristici
0	N	Fără semne sau simptome
1	O	Numai semne, fără simptome (semne limitate la retracţia pleoapei superioare, privire fixă, “lid lag”)
2	S	Afectarea ţesuturilor moi (semne şi simptome)
3	P	Proptoză (măsurată cu exoftalmometrul Hertel)
4	E	Afectarea musculaturii extraoculare
5	C	Afectarea corneei
6	S	Pierderea vederii (afectarea nervului optic)

Modificat după Werner SC. Classification of the eye changes of Graves’ disease. **J** Clin Endocrinol Metab. 1969; 29:782 and 1977;44:203[4].

Diagnostic paraclinic

Test screening - *TSH (ultrasensibil)* care, în tireotoxicoză, este supresat <0,1 mUI/L. Asocierea tireotoxicozei cu un nivel crescut de TSH este foarte rară şi sugerează un adenom hipofizar secretant de TSH.

Nivelul plasmatic crescut de *FT4* şi un TSH supresat indică diagnosticul de tireotoxicoză. Aproximativ 5% din pacienţi prezintă niveluri normale de FT4 dar un nivel ridicat de *T3,* situaţie definită ca **tireotoxicoză prin T3.** Forma uşoară de boală, care se caracterizează prin niveluri de FT4 şi T3 în limitele normale şi TSH supresat este denumită **tireotoxicoză subclinică.**

Autoanticorpii tiroidieni - anti-tiroglobulina şi anti-tireoperoxidaza sunt, de obicei, pozitivi în boala Graves.

TRAb-urile sunt specifice bolii Graves. Sunt utile şi în diagnosticul diferenţial al pacienţilor care se prezintă cu exoftalmie uni- sau bilaterală, dar fără semne clinice evidente sau analize hormonale relevante pentru boala Graves (boala Graves eutiroidiană).

Ecografía tiroidiană - pune în evidenţă guşa difuză, hipoecogenă, în boala Graves, sau un parenchim neomogen, cu fibroză, noduli solizi şi transformare chistică în guşile polinodulare. Nodului autonom toxic este, de obicei, solid echografic, cu atrofia parenchimului extranodular. Examenul Doppler vascular este util în diferenţierea for-



melor de hipertiroidie cu circulaţie accentuată faţă de tiroiditele distructive în care circulaţia este redusă.

Scintigrafia cu I^{123} *sau Tc 99m-pertechnetatechnețiu* (la pacienţii alergici la iod) este utilă pentru determinarea morfologiei şi activităţii tiroidiene, respectiv detectarea nodulilor calzi sau reci. Este contraindicată în sarcină. Scintigrafia relevă: o tiroidă mărită global, omogenă în boala Graves, un nodul cald izolat şi restul parenchimului tiroidian necaptant în adenomul toxic şi noduli multipli, cu diferite grade de captare, în guşa polinodulară.

Radioiodo captarea. Captarea ridicată este tipică bolii Graves. Este uneori utilă în diagnosticul diferenţial cu alte forme de tireotoxicoză: tiroidita subacută, tiroidita silenţioasă postpartum, tireotoxicoză factiţia sau la pacienţii încărcaţi cu iod, situaţii în care captarea iodului este scăzută sau absentă.

Ecografia, CT, IRM orbital pot evidenţia, în oftalmopatia Graves, hipertrofia musculaturii extraoculare, mărirea conţinutului orbitar, compresia nervului optic.

Alte investigaţii necesare: hemograma (diagnostic diferenţial cu tiroidita acută care asociază leucocitoză cu neutrofilie); monitorizarea reacţiilor adverse (agranulocitoza) la antitiroidienele de sinteză), VSH (diagnostic diferenţial cu tiroidita subacută care asociază sindrom inflamator intens), glicemie (tireotoxicoză modifică homeostazia glicemică, mai ales la pacientul diabetic), transaminaze, fosfatază alcalină, γ GPT, bilirubină (monitorizarea sindromului de citoliză/colestază asociat tionamidelor), profil lipidic (obişnuit, în hipertiroidie, scad valorile colesterolului şi trigliceridelor), EKG (diagnosticul şi monitorizarea ischemiei cardiace şi a tulburărilor de ritm, frecvente în tireotoxicoze).

Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial al hipertiroidiei din boala Graves

Se face cu celelalte forme de tireotoxicoză, în funcţie de semnele clinice şi investigaţiile paraclinice. Tiroidita subacută se diferenţiază prin asimetria glandei, durerea la palpare şi inflamaţia sistemică. RIC foarte scăzută face diagnosticul diferenţial cu formele de tireotoxicoză fără hipertiroidie, în absenţa excesului de iod. Dacă boala Graves este într-o fază inactivă şi tireotoxicoza lipseşte, sau la pacienţii cu forme extrem de uşoare de boală, poate fi necesar diagnosticul diferenţial cu tiroidita cronică Hashimoto sau guşa simplă netoxică.

Diagnosticul diferenţial al oftalmopatiei

Orbitopatia Graves bilaterală şi asociată cu hipertiroidie nu necesită diagnostic diferenţial cu exoftalmia de alte origini. În exoftalmia unilaterală, chiar şi atunci când asociază tireotoxicoză, trebuie exclusă o cauză locală, determinată de cele mai multe ori de boli rare precum: neoplasme orbitale, fistule carotidă - sinus cavernos, tromboze de sinus cavernos, boli infiltrative, pseudotumor orbital. Exoftalmia uşoară bilaterală, fără semne infiltrative poate fi întâlnită în: obezitatea severă, sindromul Cushing, ciroză, uremie, boala pulmonară obstructivă, sindromul de venă cavă superioară sau poate fi constituţională. Oftalmoplegia, ca singura manifestare a orbitopatiei Graves, necesită excluderea diabetului zaharat şi a altor boli neurologice. CT-ul, IRM-ul sau ecografia orbitară demonstrează edemul şi hipertrofia musculaturii extraoculare în boala Graves.

Histopatologia în boala Graves

Tiroida pacienţilor cu boală Graves este crescută de dimensiuni şi uniform afectată. Microscopic foliculii tiroidieni sunt mici cu un epiteliu hiperplastic columnar,



cu coloid puţin şi vacuolizare marginală. Nucleii sunt veziculari, localizaţi bazai şi cu mitoze ocazionale. Proiecţii papilare ale epiteliului hiperplastic se extind în lumenul foliculilor. Vascularizaţia este crescută şi există diverse grade de infiltrare cu limfocite, predominant de tip T, şi celule plasmatice care se adună în conglomerate, putând forma centri germinativi. Dimensiunea celulelor epiteliale foliculare corelează cu intensitatea infiltratului local, sugerând stimularea locală a celulelor tiroidiene prin TRAb- uri. Atunci când pacientul primeşte iod sau antitiroidiene de sinteză, tiroida poate involua, dacă nivelul de TRAb scade. Atunci scade vascularizaţia, hiperplazia, regresează proiecţiile papilare, foliculii se reexpansionează şi se umplu cu coloid[1].

Tratament

Principii şi măsuri medicale adjuvante:

• nutriţie corespunzătoare
• renunţare la fumat
• odihnă
• β-blocante - ameliorează simptomele de tireotoxicoză (tremor, palpitaţii, transpiraţii, retracţia palpebrală, frecvenţa cardiacă). Propranololul, 20-40 mg la 6-8 ore, inhibă şi conversia periferică T4 la T3. Se pot folosi şi agenţi β-blocanţi cu durată scurtă de acţiune, administraţi iv, preferaţi în criza tireotoxică. Propranololul este contraindicat la pacienţii cu astm, boală pulmonară cronică obstructivă, la pacienţii cu blocuri cardiace sau insuficienţă cardiacă congestivă. Se pot folosi şi β-blocante cu durată lungă de acţiune, administrate în priză unică zilnică, precum atenololul sau metoprololul.
• sedative
• contracepţia eficientă la femei

Deşi mecanismul responsabil de apariţia bolii Graves este autoimun, terapia se adresează hipertiroidismului. Sunt disponibile 3 metode eficace: tratamentul medicamentos cu antitiroidiene de sinteză, intervenţia chirurgicală şi tratamentul cu iod radioactiv.

1. Tratamentul medicamentos:

a) *Antitiroidiene de sinteză:*

Antitiroidienele de sinteză (tionamide): metimazolul, carbimazolul şi propiltiouracilul (PTU) inhibă procesul de formare a T4 şi T3 şi reprezintă tratamentul de primă intenţie în majoritatea cazurilor de hipertiroidie. Spre deosebire de metimazol, PTU blochează conversia periferică de la T4 la T3, efect clinic important la pacienţii cu tireotoxicoză severă sau criză tireotoxică. Antitiroidienele de sinteză pot avea şi efecte imunosupresoare implicate în remisia bolii Graves.

În general, tratamentul cu antitiroidiene se începe cu doze mari (20-30 mg/zi), care ulterior sunt reduse progresiv până la doze de întreţinere de 5-10 mg/zi, în cazul metimazolului. Din cauza riscului crescut de hepatotoxicitate, în general, se preferă metimazolul ca medicament de primă intenţie în locul PTU. PTU este preferat la femei, în primul trimestru de sarcină, deoarece metimazolul poate avea, rar, efecte teratogene, şi, de asemenea, se poate administra la pacienţii alergici la metimazol[1,2].

Testele serologice utilizate iniţial în monitorizarea tratamentului sunt niveluri serice de FT4 şi T3. De cele mai multe ori, TSH-ul rămâne supresat pentru mai multe săptămâni sau chiar luni, nefiind, la început, un indice de încredere în monitorizarea eficacităţii tratamentului. Ulterior TSH-ul şi hormonii tiroidieni se repetă la fiecare 2- 3 luni, iar doza de antitiroidiene se modifică pentru a menţine eutiroidismul[2].



O alternativă la acest regim terapeutic este regimul “block and replace”, în care pacientul este tratat cu metimazol până la obţinerea eutiroidiei (3-6 luni), însă, în loc să se scadă doza de metimazol se asociază tratament substitutiv cu levotiroxină. Pacientul va primi combinaţia de antitiroidian cu levotiroxină pentru 12-24 luni, când se poate tenta întreruperea tratamentului. Terapia combinată are avantajul dezvoltării mai rare a hipotiroidismului iatrogen, însă rata de recidivă este similară în ambele regimuri. Acest regim este mai scump şi grefat mai frecvent de apariţia reacţiilor adverse (16% versus 9%) faţă de regimul clasic, nefiind recomandat majorităţii pacienţilor[5].

Tratamentul în boala Graves se administrează 1-2 ani, după care se întrerupe pentru a verifica remisia bolii. Remisia apare la aproximativ 30-50% din pacienţi, însă este posibil ca aceasta să nu dureze toată viaţa[5]. Factorii de prognostic favorabil privind remisia pe termen lung sunt: normalizarea dimensiunilor glandei tiroide, controlul bolii cu o doză mică de antitiroidiene, TRAb-uri nedetectabile la sfârşitul tratamentului.

Reacţii adverse la tratamentul cu antitiroidiene: hipotiroida, reacţiile alergice, icterul colestatic, toxicitatea hepatocelulară, vasculita, artrita acută şi cea mai gravă, dar rară, agranulocitoza. Aceasta este relevată clinic prin apariţia febrei sau a unor dureri faringiene severe şi impune întreruperea imediată a tratamentului cu antitiroidiene, instituirea terapiei antibiotice şi schimbarea opţiunii terapeutice (ex. carbonat de litiu, iod şi tiroidectomie rapidă).

b) *Inhibitorii transportului de iod* - tiocianatul şi percloratul sunt folosiţi numai în circumstanţe speciale din cauza efectelor adverse frecvente.

c) *Iodul şi alţi agenţi care conţin iod.* Iodul poate fi administrat direct sau conţinut în substanţele de contrast iodate. Nu se foloseşte ca terapie singulară. Administrarea a mai mult decât câteva miligrame de iod *inhibă acut organificarea iodului* (efect Wolff-Chaikoff), fenomen care este tranzitor şi care este de mai mică importanţă în tratamentul hipertiroidiei. Efectul cel mai important este *inhibarea eliberării hormonilor tiroidieni.* La pacienţii cu boala Graves, iodul inhibă rata de secreţie a T4, efect care încetează rapid când administrarea de iod este întreruptă. Dezavantajul este că depozitul de iod organic întârzie răspunsul clinic la administrarea ulterioară de tionamide, iar scăderea RIC împiedică administrarea tratamentului cu iod radioactiv pentru câteva săptămâni. La oprirea administrării iodului se reia o eliberare accelerată de hormoni tiroidieni, care poate exacerba boala. Inhibarea rapidă a eliberării hormonilor tiroidieni de către iod, este mai importantă decât tionamidele, în cazul crizei tireotoxice. Indicaţiile tratamentului cu iod: pregătirea preoperatorie, criza tireotoxică, cardiotireoza, urgenţele chirurgicale, situaţii în care se asociază cu doze mari de tionamide.

d) *Litiul.* Carbonatul de litiu inhibă secreţia hormonilor tiroidieni şi nu interferă cu acumularea iodului radioactiv. 300-450 mg de litiu la 8 ore controlează numai temporar tireotoxicoza, la pacienţii care nu pot primi iod şi tionamide, efectul blocant dispărând în timp.

e) *Dexametazona.* 2 mg la 6 ore inhibă conversia periferică de la T4 la T3, efect aditiv la cel al tratamentului cu PTU, iod, propranolol şi are efecte imunosupresoare.

f) *Colestiramina, colestipol* - sunt răşini orale care leagă T4 în intestin şi previn recircularea lui.



2. Tratamentul cu Iod radioactiv

Tratamentul oral cu iod radioactiv (I^{131}) reprezintă o opţiune terapeutică în cazul pacienţilor de peste 21 de ani, efectul survenind ulterior, în 6-12 luni[1, 2]. Tratamentul se efectuează, de obicei, după atingerea eutiroidiei cu antitiroidiene de sinteză. Hipotiroidia apare la aproximativ 80% din pacienţii astfel trataţi. Nivelul seric de FT4 şi de TSH trebuie monitorizat la fiecare 6-8 săptămâni, iar când hipotiroidismul este detectat se instituie prompt tratament de substituţie cu levotiroxină. Studiile de urmărire pe termen lung au demonstrat că iodul radioactiv nu provoacă ulterior infertilitate, defecte congenitale sau neoplazii. Oftalmopatia severă din cadrul bolii Graves, mai ales la pacienţii fumători şi cu hipertiroidism sever poate fi exacerbată şi reprezintă o contraindicaţie relativă pentru tratamentul cu iod radioactiv. Exacerbarea poate fi prevenită prin administrarea de prednison pentru 1-2 luni după tratamentul cu iod radioactiv[2].

3. Tratamentul chirurgical

Tiroidectomia totală sau cvasi-totală este tratamentul de primă intenţie în următoarele cazuri:

• pacienţi cu guşă mare sau polinodulară,
• pacienţi cu suspiciune de noduli maligni,
• pacienţi alergici sau non-complianţi la tratamentul cu antitiroidiene,
• pacienţi care refuză tratamentul cu iod radioactiv,
• paciente însărcinate, cu boala Graves avansată, care sunt alergice sau prezintă reacţii adverse severe la tratamentul cu antitiroidiene. Se recomandă ca intervenţia să se facă în trimestrul 2 de sarcină.

Pacientul este tratat cu antitiroidiene până la eutiroidie, iar cu 2 săptămâni înainte de operaţie, se poate administra soluţie saturată de iodură de potasiu, care scade vascularizaţia tiroidei şi diminuează riscul de hemoragie intraoperator. În aproximativ 1% din cazuri pot apărea ca şi complicaţii post-operatorii hipoparatiroidismul şi lezarea nervilor laringei recurenţi[2]. Postoperator imediat se iniţiază tratament substitutiv cu levotiroxină.

Alegerea tratamentului

Medicamentele antitiroidiene reprezintă opţiunea iniţială în cazul copiilor, adolescenţilor sau adulţilor cu o formă uşoară de boală sau guşi mici. În cazul tuturor celorlalţi pacienţi, iodul radioactiv reprezintă tratamentul de ales. Chirurgia este rezervată pentru pacienţii non-complianţi, care refuză tratamentul cu iod radioactiv sau cu guşi voluminoase. Iodul radioactiv şi chirurgia se folosesc după atingerea stării de eutiroidie, altfel există riscul crizei tireotoxice[5, 7].

Tratamentul complicaţiilor

a) *Criza tireotoxică*

Reprezintă exacerbarea acută a tuturor simptomelor şi semnelor de tireotoxicoză, deseori ameninţătoare de viaţă. Poate apărea după intervenţii chirurgicale, terapie cu iod radioactiv, naştere, asociat cu afecţiuni severe, stresante sau condiţii precum: diabetul dezechilibrat, traumatismele, infecţiile acute, reacţiile adverse medicamentoase severe sau infarctul miocardic.

Simptomele clinice care pot apărea în criza tireotoxică sunt: febra, transpiraţiile, tahicardia marcată, fibrilaţia atrială, hipertensiunea arterială, insuficienţa cardiacă, greaţa,



vărsăturile, diareea, icterul, agitaţia severă, delirul şi coma. Şocul şi insuficienţa cardiacă sunt asociate cu un prognostic fatal.

Se tratează, în urgenţă, într-o unitate de terapie intensivă, suportiv cu: oxigen, reechilibrare hidroelectrolitică iv, antitermice, multivitamine şi tratamentul bolii care a dus la dezechilibrarea funcţiei tiroidiene. Tratamentul specific include: beta blocante (ex. propranolol, esmolol) oral sau iv, şi antitiroidiene de sinteză. În criza tireotoxică, PTU este preferat metimazolului deoarece blochează conversia periferică a T4 în T3. Dacă pacientul este în imposibilitatea de a primi medicaţie orală, metimazolul sau PTU pot fi administrate prin supozitoare rectale sau clismă. După administrarea unui antitiroidian, eliberarea hormonală este întârziată prin administrarea orală a unei soluţii de iodură de potasiu (soluţie Lugol) sau substanţe de contrast orale ca ipodatul de sodiu sau acidul iopanoic. Se poate asocia hemisuccinatul de hidrocortizon 50 mg intravenos la fiecare 6 ore sau dexametazonă 2 mg la 6 ore. Colestiramina sau colestipolul leagă T4 în intestin, interferă cu circuitul lui enterohepatic, ajutând la scăderea mai rapidă a nivelurilor plasmatice. În cazuri rare, se poate efectua plasmafereza sau dializa peritoneală pentru a scădea nivelurile circulante ale hormonilor tiroidieni liberi[2, 6].

b) *Oftalmopatia*

Sunt recomandate: renunţarea la fumat, purtarea ochelarilor de soare, lacrimi artificiale, protecţie oculară nocturnă. În cazul formelor uşoare, diureticele şi menţinerea capului ridicat pe parcursul nopţii pot reduce edemul periorbital. În formele mai severe se administrează glucocorticoizi orali sau puls terapie cu metilprednisolon iv, în doze mari. În cazul în care corticoterapia nu este eficientă sau dacă apar recurenţe la diminuarea dozelor, se poate folosi radioterapia externă a zonei retrobulbare. În cazuri foarte severe, în care vederea este ameninţată, se poate apela la decompresia orbitală chirurgicală. După remisia episodului acut, pot persista: diplopia, anomalii ale pleoapelor sau poziţii vicioase ale globilor oculari, care se pot corecta chirurgical[1, 2].

c) *Tireotoxicoza şi sarcina*

Tireotoxicoza în sarcină este rară. Nivelurile serice de TSH-ului pot fi, fiziologic, tranzitor, subnormale la sfârşitul primului trimestru de sarcină la aproximativ 20% dintre femeile sănătoase. Această situaţie apare din cauza nivelurilor crescute de hCG, care activează receptorii pentru TSH. Pacientele cu boală Graves însărcinate sunt tratate cu antitiroidiene. PTU este preferat metimazolului în primul trimestru de sarcină, deoarece metimazolul are, rar, efecte teratogene. Dozele de antitiroidiene se reduc progresiv, către minimul necesar pentru controlul simptomatologiei şi menţinerea FT4 la limita superioară a normalului, deoarece atât metimazolul cât şi PTU traversează placenta şi pot afecta funcţia tiroidei fetale. Iodul radioactiv reprezintă o contraindicaţie absolută. Nivelurile serice de TRAb trebuie măsurate în trimestrul 3 de sarcină, întrucât un titru înalt se poate asocia cu boala Graves neonatală. *Boala Graves neonatală* apare datorită trecerii transplacentare a TRAb, este autolimitată şi se remite după 4-12 săptămâni, moment ce coincide cu scăderea nivelului de TRAb. Terapia pentru copil cuprinde: nutriţie adecvată, antitiroidiene, soluţie Lugol şi propranolol. Alăptatul este permis cu oricare dintre antitiroidiene, deoarece nivelurile scăzute din laptele matern nu afectează funcţia tiroidiană la nou-născuţi[2].

Evoluţia şi prognosticul bolii Graves

Evoluţia bolii Graves, tratată cu antitiroidiene, se caracterizează prin perioade de remisiuni şi exacerbări. După întreruperea tratamentului cu antitiroidiene, 30-50% din



pacienţii cu boala Graves recidivează[5, 7]. În cazul recidivei se indică tratamentul radical cu iod radioactiv sau chirurgical. Pe de altă parte, deşi o parte din pacienţii trataţi cu antitiroidiene de sinteză rămân eutiroidieni pentru o perioadă îndelungată, 25% dezvoltă hipotiroidie[2]. Aşadar, pacienţii cu boală Graves necesită monitorizare toată viaţa.

Alte forme de tireotoxicoză

Adenomul toxic

Pacientul este tipic peste 40 de ani, a observat o creştere recentă a unui nodul tiroidian existent de mai multă vreme şi prezintă simptome de hipertiroidism. Nu asociază oftalmopatie. Nodului toxic secretă cantităţi crescute de T3/T4 care, treptat, supresează secreţia endogenă de TSH, fapt ce duce la hipofuncţia lobului controlateral al glandei. La examenul clinic se palpează un nodul bine definit, cu ţesut tiroidian controlateral redus. Analizele de laborator relevă un TSH supresat şi un nivel de T3 seric ridicat, de obicei cu un FT4 uşor peste limita superioară a normalului. Scintigrafia descrie un nodul cald, cu funcţie diminuată sau absentă în lobul controlateral, iar echografia tiroidiană arată un nodul solid, bogat vascularizat, de regulă peste 3 cm în diametru, cu hipofuncţia/atrofia parenchimului tiroidian din afara nodulului. Din punct de vedere histopatologic adenoamele toxice sunt adenoame foliculare benigne, aproape niciodată maligne.

Pentru normalizarea funcţiei tiroidiene se utilizează antitiroidienele de sinteză, dar acestea nu sunt o soluţie eficientă pe termen lung deoarece, spre deosebire de boala Graves, nu apar vindecări. Tratamentul radical poate fi chirurgical (în cazul nodulilor mari, care provoacă simptome compresive precum disfonia, disfagia, presiunea cervicală sau dispneea) sau cu iod radioactiv (vârstnici, pacienţi cu complicaţii cardiovasculare)[2, 7].

Guşa toxică polinodulară

Apare în cazul pacienţilor cunoscuţi de multă vreme cu guşi polinodulare netoxice. Hipertiroidia poate fi precipitată de administrarea iodului sau a medicamentelor care conţin iod, de exemplu amiodarona. Pacientul se prezintă cu simptome de hipertiroidie, iar la examenul clinic se constată o guşă polinodulară, de dimensiuni variabile, uneori extinsă retrosternal. Analizele de laborator evidenţiază un TSH supresat şi valori crescute ale hormonilor tiroidieni, mai ales ale T3. Scintigrafia descrie noduli multipli, cu grade diferite de captare şi distribuţie a iodului.

Tratamentul guşii polinodulare toxice se face cu antitiroidiene până la obţinerea eutiroidiei, urmat de administrarea de iod radioactiv sau tiroidectomie, dacă comorbidităţile pacientului permit[2, 7].

Tireotoxicoza indusă de amiodaronă

Amiodarona este un medicament antiaritmic bogat în iod, care se depozitează în ţesutul adipos, miocard, ficat şi plămâni şi care are un timp de înjumătăţire de aproximativ 50 de zile[2].

Are un efect complex asupra tiroidei, datorat atât medicamentului per se, cât şi excesului de iod, 14-18% din pacienţii trataţi cu amiodaronă dezvoltând hipotiroidie sau tireotoxicoză. Amiodarona inhibă conversia de la T4 la T3 şi are efecte toxice directe asupra celulelor foliculare tiroidiene, putând duce la tiroidită distructivă. Autoreglarea



normală previne dezvoltarea hipertiroidiei după expunerea la cantităţi mari de iod. Totuşi, atunci când concentraţia intratiroidiană de iod depăşeşte un nivel critic, transportul iodului şi sinteza de hormoni tiroidieni sunt inhibate tranzitoriu, până la revenirea la normal a depozitelor de iod intratiroidiene (efect Wolff-Chaikoff). Pacienţii cu o patologie tiroidiană subiacentă au o autoreglare deficitară fie că nu pot scăpa de sub efectul Wolff-Chaikoff şi dezvoltă guşă şi insuficienţă tiroidiană (ex. tiroidita autoimună), fie, prin fenomen iod-Basedow, sintetizează hormoni tiroidieni în exces (ex. guşa polinodulară)[2, 8].

Pacienţii care primesc tratament cu amiodaronă trebuie evaluaţi iniţial cu examen clinic al tiroidiei, ecografie tiroidiană, TSH, TT4, FT4, TT3, FT3 si ATPO, iar ulterior la fiecare 6 luni sau mai devreme, în cazul apariţiei simptomelor sugestive pentru hipo- sau hipertiroidie[8].

Clasic există 2 forme de tireotoxicoză amiodaron indusă[2]:

• tipul I - apare la pacienţi cu patologie tiroidiană preexistentă şi este datorat sintezei şi eliberării în exces de hormoni tiroidieni, iod induse;

• tipul II - este o tiroidită distructivă, cu importantă componentă inflamatorie, datorată toxicităţii tiroidiene a amiodaronei, care duce la eliberarea din celulele foliculare tiroidiene afectate a hormonilor tiroidieni preformaţi.

Au fost descrise şi forme mixte în care sunt întâlnite caracteristici din ambele tipuri de tireotoxicoză. Identificarea subtipului are importanţă clinică şi terapeutică. Ecografia cu examen Doppler al circulaţiei tiroidiene poate fi folosită în a diferenţia cele două forme de tireotoxicoză: circulaţia este accentuată în cazul hipertiroidismului indus de iod şi diminuată în cazul tiroiditei. Tireotoxicoza indusă de iod se tratează cu metimazol, perclorat de potasiu şi β-blocante. Tiroidita însă răspunde la tratamentul cu glucocorticoizi, care poate dura câteva luni. Pacienţii cu formă mixtă pot răspunde la tratamentul combinat cu antitiroidiene şi glucocorticoizi. Tiroidectomia totală este curativă şi poate fi necesară în cazul pacienţilor non-responsivi la tratamentul farmacologic.

Tiroidita subacută

Tiroidita subacută (De Quervain) este o boală inflamatorie tiroidiană datorată unei infecţii virale. Histopatologic se caracterizează prin distrucţia paranchimului tiroidian şi infiltrat cu fagocite mari şi celule gigante. Apare frecvent vara, mai ales la femei. Pacientul cu tiroidită subacută prezintă: febră, stare de rău, durere spontană şi la deglutiţie în regiunea cervicală anterioară şi poate asocia, iniţial, simptome de tireotoxicoză, fără oftalmopatie asociată. La examenul clinic tiroida este dureroasă la palpare şi nu sunt semne locale de inflamaţie. Paraclinic valorile hormonilor tirodieni şi ale TSH-ului variază odată cu evoluţia bolii. La debut FT4 şi T3 sunt crescute, iar TSH-ul şi radioiodocaptarea sunt foarte scăzute. Autoanticorpii antitiroidieni sunt obişnuit negativi. Se asociază un sindrom inflamator important cu VSH mult crescut, uneori peste 100 mm/oră. Ulterior FT4 şi T3 plasmatic scad, TSH-ul creşte şi pot apărea simptome de hipotiroidie. Radioiodocaptarea creşte pe măsură ce tiroida se reface după insulta inflamatorie. Tiroidita subacută se tratează simptomatic cu antiinflamatoare nesteroidiene, iar în cazurile severe cu glucocorticoizi în doze antiinflamatorii, oral, câteva luni. Simptomele de hipertirodism se remit sub tratament cu beta-blocante. Antitiroidienele de sinteză nu sunt indicate. În timpul fazei de hipotiroidism se asociază tratament cu levotiroxină în doze substitutive. Evoluţia este către rezoluţie spontană în câteva



săptămâni sau luni, rareori ani, însă pot surveni recăderi. 90% din pacienţi se vindecă fără defect, însă 10% pot dezvolta hipotiroidism permanent care necesită tratament substitutiv pe termen lung[2].

Bibliografie

1. Mandel SJ, Larsen PR, Davies TF. Thyrotoxicosis. In: Meldmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 12th edition, Elsevier, Saunders Companies 2011; section III, Chapter 12.
2. David S. Cooper, Paul W. Landeson. The Thyroid Gland. In: David G. Gardner, Dolores Shoback, Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 9th edition, The McGraw-Hill Companies 2011, chapter 7, p:198-212.
3. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: A population-based study of two Danish twin cohorts. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86, 930-934.
4. Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1969; 29:782 and 1977;44:203.
5. Abraham P, Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves' hyperthyroidism. Ther Clin Risk Manag 2010 Feb 2; 6:29-40.
6. David G. Gardner. Endocrine Emergencies. In: David S. Cooper, Paul W. Landeson in David G. Gardner, Dolores Shoback, Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, 9th edition, The McGraw- Hill Companies 2011, chapter 24, p.765-768.
7. Rebecca S. Bahn, Henry B. Burch, David S. Cooper, Jeffrey R. Garber, M. Carol Greenlee, Irwin Klein, Peter Laurberg, I. Ross McDougall, Victor M. Montori, Scott A. Rivkees, Douglas S. Ross, Julie Ann Sosa, Marius N. Stan, Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of The American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists, Endocr Pract. 2011; 17(3).
8. Martino E., Bartalena L., Bogazzi F, Braverman L. E., The Effects of Amiodarone on the Thyroid, Endocrine Reviews 2001; 22(2): 240-254.

21.2. HIPOTIROIDISMUL ADULTULUI

Cătălina Poiană, Raluca-Alexandra Trifănescu

Definiţie: sindrom clinic şi paraclinic determinat de scăderea cantităţii de hormoni tiroidieni la nivelul ţesuturilor.

Mixedemul este o formă severă de hipotiroidism, caracterizat de infiltrarea tegumentelor, viscerelor şi seroaselor cu glicozaminoglicani (mucopolizaharide)[1].

Clasificare patogenică (adaptat după J.L. Jameson[2])

A. **Hipotiroidism primar** (sediul leziunii este tiroidian) - 95%;

- autoimun (tiroidita cronică limfocitară Hashimoto, tiroidita Riedl)
- iatrogen, postablativ: posttiroidectomie totală sau subtotală, sau postradioiodoterapie, post iradiere externă a gâtului (limfoame, cancere ale gâtului)



- indus de medicamente (cu conţinut excesiv de iod - substanţe de contrast iodate, amiodaronă; litiu; antitiroidiene de sinteză; interferon; inhibitorii de tirozinkinază - sunitinib etc.)
- congenital (1/3000-4000 naşteri): absenţa tiroidei, tiroidă ectopică, dishormonogeneză, mutaţii ale receptorului pentru TSH
- deficitul iodat
- boli infiltrative (sarcoidoză, amiloidoză, hemocromatoză).

B. Hipotiroidism secundar (sediul leziunii este la nivel hipofizar sau hipotalamic) - 5%

- hipopituitarism (tumori hipofizare, postchirurgie sau iradiere hipofizară, boli infiltrative - sarcoidoză, amiloidoză, hemocromatoză, necroză hemoragică - sindrom Sheehan, posttraumatic, genetic)
- deficit izolat de TSH
- tratamentul cu analogi de somatostatin (octreotid), bexaroten
- boli hipotalamice: tumori, boli infiltrative, idiopatic (defecte congenitale)

Prevalenţa

În diferite studii populaţionale, prevalenţa hipotiroidismului subclinic (TSH 4,5- 10 mUI/l, FT_4 normal) este de cca 4,3-8,5%, iar a hipotiroidismului clinic manifest este de cca 0,3-0,4%. Incidenţa hipotiroidismului este de 3,5/1000 subiecţi/an la femei 0,6/1000 subiecţi/an la bărbaţi. Predomină la femei (5:1)[1-3].

Clinic: debutul este insidios.

Simptome: oboseală, fatigabilitate, uscăciune tegumentară, frilozitate (intoleranţă la frig), căderea părului, scăderea memoriei, dificultăţi de concentrare, constipaţie, creştere ponderală cu inapetenţă, disfonie, tulburări de ciclu menstrual (menoragii, ulterior oligo- sau amenoree), scăderea libidoului (la ambele sexe), parestezii, hipoacuzie/surditate de conducere, rigiditate, crampe şi dureri musculare[1-6].

Semne clinice: voce răguşită, facies şi extremităţi infiltrate (aspect mixedematos), extremităţi reci, piele groasă, aspră, palidă/portocalie (carotenodermie palmară şi plantară), edeme palpebrale, edeme gambiere care nu lasă godeu, alopecie difuză, rărirea treimii externe a sprâncenelor, macroglosie cu prezenţa amprentelor dentare, bradicardie, HTA diastolică, efuziuni ale cavităţilor seroase (pleurezie, pericardită, ascită), sindrom de tunel carpian, bradipsihie, bradilalie, bradikinezie, reflexe osteotendinoase diminuate, ileus paralitic, encefalopatie, rareori psihoză, ataxie cerebeloasă, encefalopatie Hashimoto (ATPO crescuţi, mioclonus, activitate cu unde lente pe EEG, răspuns la corticosteroizi), amenoree/menometroragii, galactoree sporadic, infertilitate şi creşterea incidenţei avorturilor, libidou redus, dispnee sporadic, apnee de somn, oftalmopatie tiroidiană (rar, cca 5%)[1-6].

Dacă etiologia hipotiroidismului este autoimună, pot exista semne ale bolilor autoimune asociate: vitiligo, alopecia areata, boala Addison, diabet zaharat tip 1, anemie pernicioasă, boală celiacă, artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sindrom Sjögren, miastenie gravis etc.[2].

Tiroidita Hashimoto poate face parte din sindroamele poliglandulare autoimune de tip 1 (alături de hipoparatiroidism, boala Addison, candidoză muco-cutanată etc.) sau de tip 2 (alături de boala Addison, diabet zaharat tip 1 - sindrom Schmidt etc.). Foarte rar, tiroidita limfocitară se poate asocia cu un limfom tiroidian[3].



Paraclinic:

Dozări hormonale:

- pentru hipotiroidismul primar, TSH-ul este testul de screening, fiind cel mai sensibil marker al disfuncţiei tiroidiene. Un TSH normal exclude o disfuncţie tiroidiană primară (dar nu şi secundară, hipotalamo-hipofizară)[2].
- TSH crescut (>4,5 mUI/l) diagnostichează hipotiroidism primar; valori ale TSH între 4,5-10 mUI/l caracterizează hipotiroidismul subclinic (FT_4 normal), iar valori TSH peste 10 mUI/l caracterizează hipotiroidismul clinic manifest (FT_4 scăzut);
- TSH scăzut (<0,5 mUI/L) sau inadecvat normal (0,5-4,5 mU/l) asociat cu valori scăzute ale FT_4 diagnostichează hipotiroidism secundar;
- Free T_4 (FT_4, T_4 liber) scăzut - diagnostichează hipotiroidism clinic; dozarea FT_4 este inferioară TSH-ului ca test de screening, pentru că nu diagnostichează cazurile de hipotiroidism subclinic; T_3 total este de obicei scăzut (dar poate fi normal la cca 25% din pacienţii cu hipotiroidism, prin activarea deiodinazelor)[2]; mai mult, în boli cronice netiroidiene apare scăderea T_3, cu T_4 normal (euthyroid sick syndrome); din aceste motive dozarea T_3 total nu este recomandată de rutină;
- anticorpii antitiroidieni sunt crescuţi în tiroidita Hashimoto (ATPO - anticorpi anti-tiroperoxidază sau/şi Ac anti Tgl - anticorpi anti-tiroglobulină - crescuţi în cca 90% din cazuri, mai rar cca 10-20% - anticorpi blocanţi ai receptorului de TSH) - utili pentru diagnosticul etiologic[1-6].

Alte investigaţii:

- lipidograma: dislipidemie mixtă: colesterol total, LDL-colesterol, trigliceride crescute, creşterea Lp (a)[1-6];
- anemie, fie normocromă, normocitară, fie feriprivă prin pierdere de sânge, fie macrocitară prin deficit de vitamina B_{12} (anemie pernicioasă asociată în context autoimun) sau prin deficit de acid folic[1-6];
- hiponatremie de diluţie[5];
- creştere a creatinkinazei sau a altor enzime musculare şi hepatice[3];
- hiperprolactinemie moderată - în hipotiroidismul primar sever, via creşterii TRH, fiind cauză de infertilitate asociată. Se recomandă ca nivelul TSH să fie adus sub 2,5 mUI/l la femeile de vârstă fertilă cu hipotiroidism primar, pentru ca fertilitatea să fie optimă[3];
- radiologie cord-pulmon: cardiomegalie, poliserozite (ex. pericardită, pleurezie);
- radiografie de şa turcească: şaua turcească este mărită, lărgită în mixedemul primar, prin hiperplazia tireotrofelor +/- lactotrofelor hipofizare. Tomografie computerizată hipofizară sau RMN: hiperplazie hipofizară[1];
- ECG - complexe QRS hipovoltate, unde T aplatizate sau negative[1-6].

Diagnostic pozitiv: simptome şi semne clinice sugestive, coroborate cu valori scăzute ale FT_4; dozarea TSH-ului diagnostichează forma patogenică (TSH crescut - hipotiroidism primar, TSH scăzut sau inadecvat normal - hipotiroidism secundar). Pentru formele subclinice de hipotiroidism primar, dozarea TSH-ului are sensibilitate superioară, în timp ce pentru formele de hipotiroidism secundar, dozarea TSH-ului este insuficientă.

Diagnostic diferenţial: sindromul nefrotic, sindromul bolii eutiroidiene “sd. T_3 scăzut”, “euthyroid sick syndrome”, caracterizat de T_3 seric scăzut, T_4 iniţial nemodificat şi TSH normal sau scăzut, datorită fracţiei libere a T_4 care este ridicată şi compensează deficitul de T_3. Acest sindrom este provocat de stres şi bolile consumptive cronice, ca rezultat al deficitului de conversie periferică a T_4 în T_3.



Etiologie

Hipotiroidismul autoimun din tiroidita Hashimoto este datorat unei combinaţii de susceptibilitate genetică (polimorfismul HLA DR3, HLA DR4, HLA DR5 la caucazieni, mai puţin polimorfismul CTLA4, gene de pe cromozomul 21 - posibil responsabile de asocierea hipotiroidism autoimun -sindrom Down etc.) şi factori de mediu (aport iodat crescut)[2].

Patogeneză

În hipotiroidismul din tiroidita autoimună Hashimoto apare o distracţie a celulelor tiroidiene mediată de limfocitele T citotoxice CD 8+ (necroză indusă de perforine sau apoptoză). Limfocitele T produc o serie de citokine (TNF α, IL1, IFN γ) care mediază apoptoza. ATPO fixează complementul şi apar complexele de atac membranar. În hipotiroidismul primar atrofic, importanţi sunt anticorpii blocanţi ai receptorului de TSH[2]. Hipotiroidismul postablativ (posttiroidectomie sau postradioiodoterapie) apare prin scăderea semnificativă a ţesutului tiroidian funcţional[1-6].

Hipotiroidismul secundar, hipotalamo-hipofizar apare datorită scăderii secreţiei de TSH sau prezenţei în ser a unui TSH cu efect biologic scăzut[1-6].

Fiziopatologie

- scăderea catabolizării glicozaminoglicanilor → creşterea conţinutului dermului în glicozaminoglicani care atrag apa → aspect mixedematos cu edeme care nu lasă godeu;
- vasoconstricţie periferică → paloarea tegumentelor, HTA diastolică;
- hipercarotenemie → carotenodermia;
- cardiomiopatie prin infiltrarea miocardului sau alterarea expresiei izoformelor lanţurilor grele ale miozinei[2], dilatarea cordului, apariţia de revărsat pericardic bogat în proteine, colesterol şi mucopolizaharide → cardiomegalie;
- scăderea contractilităţii miocardice şi a aiurii ventriculare → scăderea volumului bătaie şi bradicardie[4];
- retenţie hidrosalină şi creşterea rezistenţei periferice (prin vasoconstricţie periferică) → HTA diastolică[2, 4];
- retenţie hidrosalină în ţesuturile mixedematoase → creştere ponderală;
- menometroragii[4] sau deficit asociat de factor intrinsec → anemie → paloare tegumentară;
- hiperprolactinemie uşoară datorată creşterii TRH-ului → libidou redus, inferti- litate[2, 4], galactoree;
- acumulare de lichide în urechea medie → hipoacuzie/surditate de conducere[2];
- infiltrare cu glicozaminoglicani şi apă în corzile vocale şi limbă[4] → voce îngroşată, disfonie;
- scăderea frecvenţei respiratorii, scăderea răspunsului respirator la hipoxie şi hipercapnie → insuficienţă respiratorie, stop respirator (în coma mixedematoasă)[1, 4, 7];
- scăderea catabolizării colesterolului → hipercolesterolemie.

Anatomie patologică. În tiroidita Hashimoto există un marcat infiltrat limfoplasmocitar cu formare de centri germinativi, atrofie de foliculi tiroidieni, absenţa coloidului, metaplazie oxifilă, fibroză. În stadiile finale, cu tiroidită atrofică, foliculii tiroidieni sunt aproape absenţi şi fibroza este extensivă[1].



Evoluţie şi complicaţii

Evoluţia este lentă, insidioasă. În absenţa terapiei substitutive, pot apărea complicaţii: ateroscleroză, pleurezie, pericardită, demenţă, psihoză, coma mixedematoasă.

Hipotiroidismul autoimun se poate asocia cu boala Addison autoimună (sindromul Schmidt), diabet zaharat tip 1, vitiligo, artrita reumatoidă, anemie Biermer, miastenie gravis[1, 2, 4, 6].

Tratament

Obiective

- corectarea deficitului de hormoni tiroidieni (normalizarea TSH-ului plasmatic în hipotiroidismul primar, normalizarea FT_4 în hipotiroidismul secundar) şi menţinerea eutiroidismului;
- prevenirea şi/sau tratamentul complicaţiilor acute şi cronice.

Principii

Se tratează obligatoriu toţi pacienţii cu hipotiroidism primar şi valori ale TSH peste 10 mUI/l.

Se substituie cu levotiroxină, medicament ieftin, bine tolerat. Necesarul de hormoni tiroidieni depinde de sex, vârstă şi greutate corporală, fiind mai mare la copilul mic (10-15 µg/kgc/zi) decât la adult (1,6-1,7 µg/kgc/zi). La vârstnici şi/sau pacienţii cu boală coronariană se începe cu doze foarte mici de levotiroxină (12,5-25 µg/zi), cu creşterea progresivă, foarte lentă, a dozei de substituţie, 2-3 luni, până la normalizarea TSH plasmatic. Pacienţii vârstnici au un necesar mai redus cu cca 20% comparativ cu adulţii trataţi cu levotiroxină[1-6].

Decizia de a trata pacienţi cu hipotiroidism subclinic (TSH între 4,5-10 mUI/L) trebuie individualizată (se tratează pacienţii cu simptome, ATPO pozitivi, dislipidemie, insuficienţă cardiacă, femeile care doresc să aibă o sarcină etc.). Dozele de levotiroxină sunt de cca. 25-75 µg/zi[1-3].

La pacientele gravide cu hipotiroidism, evaluarea TSH, FT_4 trebuie făcută imediat după confirmarea sarcinii, întrucât hipotiroidismul, hipotiroxinemia maternă au efecte defavorabile asupra dezvoltării neurologice a fătului, cresc riscul de avort, greutate mică la naştere, HTA gestaţională, eclampsie. În sarcina cu hipotiroidism, necesarul de hormoni tiroidieni este crescut şi trebuie suplimentat cu >50%, pentru a asigura valori ale TSH-ului sub 2,5 mUI/l în primul trimestru de sarcină şi sub 3 mUI/l ulterior; monitorizarea TSH, TT_4 şi FT_4 se face la 4 săptămâni în prima jumătate a sarcinii, apoi la 4-6 săptămâni; postpartum se reduce doza la valorile anterioare sarcinii[1, 3, 5].

Când se suspicionează asocierea hipotiroidismului primar cu o boală Addison (sindromul Schmidt) sau asocierea hipotiroidismului secundar cu o insuficienţă corticosuprarenală secundară (în cadrul unui panhipopituitarism), se iniţiază întâi terapia de substituţie glucocorticoidă (hidrocortizon, prednison) şi apoi terapia de substituţie tiroidiană.

Mijloace terapeutice: sunt medicamentoase

- preferabil levotiroxină (LT_4): se administrează în priză unică, matinală, pe stomacul gol, cu 30-60 minute înainte de micul dejun, pentru a se maximiza absorbţia;
- se pot administra şi preparate combinate T_4 şi T_3 (exemplu: Novothyral), care nu au dovedit beneficii suplimentare în studiile clinice[2, 3, 5]; nu sunt indicate în timpul sarcinii, când se va administra doar levotiroxină;



Doze: la pacienţii cu vârsta sub 60 ani şi fără boală coronariană se poate începe cu 50-100 μg levotiroxină/zi, la pacienţii cu vârsta peste 60 ani şi/sau boală coronariană se începe cu 12,5-25 μg/zi. Doza zilnică se creşte după 1-2 săptămâni cu 12,5-25 μg/zi, până se ajunge la doza optimă de 100-150 μg/zi (1,6-1,7 μg/kg corp/zi)[2, 4]. În afară de criteriile clinice, se monitorizează FT_4 şi TSH serice[1-4, 6, 7]. în sarcină se creşte doza de hormoni tiroidieni pentru menţinerea unui TSH sub 2,5 mUI/L şi a FT_4 în jumătatea superioară a intervalului de normalitate (uneori cu cca 50%, până la 200 μg/zi)[1, 3].

Monitorizarea terapiei

- TSH în hipotiroidismul primar, FT_4 în hipotiroidismul secundar, la circa 4-8 săptămâni de la începerea terapiei sau de la orice schimbare de doză sau de preparat comercial, anterior administrării dozei de levotiroxină din ziua recoltării; după normalizarea TSH şi FT_4, monitorizarea TSH se poate face la 6-12 luni; testarea la intervale mai scurte poate verifica o complianţă adecvată la tratament;
- clinic: dispariţia simptomelor poate necesita chiar şi 3-6 luni de la iniţierea terapiei;
- ECG la pacienţii cu boală coronariană.

Reacţii adverse: supradozarea cu levotiroxină duce la supresia TSH-ului şi creşterea riscului de fibrilaţie atrială şi de pierdere de masă osoasă. Rar, la copii, a fost citată apariţia de pseudotumor cerebri.

Coma mixedematoasă

Este o complicaţie rară, ameninţătoare de viaţă, a unui hipotiroidism cu evoluţie îndelungată, sever, neglijat terapeutic, cu o mortalitate crescută, chiar şi cu tratament intensiv. Apare de regulă la pacienţi vârstnici, cu hipotiroidism netratat, sub acţiunea unui factor precipitant, în momentul în care factorii adaptativi (vasoconstricţia periferică, HTA diastolică, scăderea volemiei) nu mai reuşesc să menţină homeostazia organismului[1, 2, 7].

Factori precipitanţi

- expunerea la frig
- infecţii (de exemplu: infecţii de tract urinar, pneumonii etc.)
- factori deprimanţi ai respiraţiei (sedative, analgezice, anestezice, antidepresive, pneumonie, boli pulmonare cronice obstructive, insuficienţă cardiacă)
- factori care determină hipovolemie (sângerări gastrointestinale, tratamente diuretice)
- accidente trombotice (infarct miocardic acut, accident vascular cerebral)
- sepsis
- traumatisme[1, 2, 7].

Clinica

1. alterarea statusului mental: letargie, somnolenţă şi comă, uneori convulsii;
2. hipotermie (88% din cazuri) sau absenţa febrei în prezenţa unei infecţii; deseori coma apare în timpul iernii; au fost înregistrate şi temperaturi de 23,3°C (trebuie folosite termometre adecvate)[1, 7];
3. semne clinice de hipotiroidism cu bradicardie, bradipnee, piele uscată, reflexe osteotendinoase încetinite, efuziuni pleurale, pericardice, peritoneale (vezi anterior)[1, 2, 7];
4. prezenţa unui factor precipitant[1, 2].



Fiziopatologie

Scăderea concentraţiei intracelular de T_3 determină:

- afectarea sistemului nervos central cu alterarea statusului mintal[7];
- scăderea termogenezei cu hipotermie, scăderea sensibilităţii la hipercapnie şi hipoxemie, insuficienţă respiratorie, anoxie cerebrală[7];
- scăderea inotropismului şi cronotropismului cardiac, cu hipovolemie, şoc[7];
- creşterea permeabilităţii vasculare, retenţie de apă, hiponatremie[1, 2, 5, 7].

Paraclinic

- hipoxemie, hipercapnie[1, 7], acidoză respiratorie;
- creatinkinaza, TGO, LDH crescute în absenţa infarctului miocardic;
- hiponatremie[7];
- hipoglicemie;
- la începutul tratamentului se recoltează sânge pentru TSH, FT_4, cortizol seric- TSH marcat crescut, FT_4 scăzut în hipotiroidismul primar; FT_4 marcat scăzut în hipotiroidismul secundar[1, 2, 7];

Diagnostic diferenţial: cu euthyroid sick syndrome[1, 2, 7], în care pacienţii prezintă valori scăzute ale T_3, valori normale sau scăzute ale TSH, dar FT_4 este normal.

Tratament - este o urgenţă medicală

Se instituie într-o secţie de terapie intensivă, cu asigurarea suportului ventilator (oxigenoterapie, la nevoie intubaţie oro-traheală şi ventilaţie mecanică), monitorizarea gazelor sanguine şi monitorizare cardiacă

Obiective: corectarea deficitului de hormoni tiroidieni, hipoventilaţiei, hipotermiei şi înlăturarea sau tratarea factorilor precipitanţi.

Principiu: se tratează din momentul suspectării diagnosticului, fără a aştepta confirmarea de laborator, într-o secţie de terapie intensivă cu suport ventilator şi administrare intravenoasă a medicaţiei[1, 2, 7].

1. Levotiroxină bolus 300-500 µg iv (doză de încărcare, pentru saturarea proteinelor de legare); dacă preparatul pentru administrare intravenoasă nu este disponibil, se poate administra levotiroxină pe sonda nazogastrică; se continuă apoi cu doze de 50- 100 µg/zi iv sau oral dacă pacientul este conştient[1, 2, 5, 7]; dacă nu există răspuns în 24 ore, se poate asocia liotironină sau liotironină (T_3) intravenos sau pe sonda nazogastrică 10-25 µg la 8-12 ore, dar acest tratament are risc mai mare de a induce aritmii cardiace (se administrează de regulă la pacienţii mai tineri, fără istoric de boală coronariană ischemică sau aritmii)[1, 2, 5, 7]; sau levotiroxină 200-300 µg bolus şi liotironină 10-25 µg bolus intravenos, apoi 50-100 µg/zi levotiroxină şi 10 pg la 8 ore liotironină[1, 2, 7];
2. Hidrocortizon intravenos 50-100 mg la 6-8 ore[1, 2, 5, 7] (200-400 mg/zi) în primele 48 de ore - pentru combaterea hipocortizolismului (dacă valorile iniţiale ale cortizolului seric sunt peste 30 g/dl, corticosteroizii nu sunt de obicei necesari[7]), cu scădere progresivă a dozelor în următoarele zile;
3. suport ventilator;
4. corecţia hipotermiei - încălzire pasivă, cu pături, nu activă, deoarece aceasta poate determina colaps vascular[1, 5];
5. corecţia hipotensiunii arteriale/şocului (soluţii cristaloide, la nevoie dopamină dacă administrarea de fluide nu corectează şocul);



6. corecţia hiponatremiei (restricţie de fluide[1, 7], soluţie salină izotonă, la nevoie soluţie salină hipertonă);

Se vor evita soluţiile hipotone intravenoase, care pot accentua hiponatremia.

7. coreţia hipoglicemiei: administrarea de glucoză intravenos[1, 7], mai ales dacă există şi insuficienţă adrenală;

8. tratamentul factorilor precipitanţi (antibioterapie pentru infecţii etc.)[1, 2, 5, 7].

Monitorizarea terapiei

- temperatura; majoritatea pacienţilor îşi cresc temperatura în 24 de ore; dacă nu apare creşterea temperaturii în 48 ore, trebuie considerată o terapie mai agresivă
- saturaţia O_2
- alura ventriculară şi ritmul cardiac
- tensiunea arterială
- debitul urinar.

Prognostic

Chiar cu terapie intensivă, mortalitatea este ridicată, variind între 25-52%[1].

Principalii predictori ai mortalităţii sunt: hipotensiunea şi bradicardia la diagnostic[1], necesitatea ventilaţiei mecanice[1], hipotermie neresponsivă la tratament[1], prezenţa sepsisului[1], administrarea de sedative[1], scor Glasgow scăzut[1, 7], vârsta avansată[7], necesarul mare de hormoni tiroidieni[7] (>500 μg/zi LT_4 sau >75 μg/zi LT_3).

Hipotiroidismul congenital

Definiţie: cea mai frecventă afecţiune endocrină la vârsta pediatrică, care determină deficienţe neurologice, motorii şi de creştere, retardarea mentală ireversibilă reprezentând cea mai redutabilă complicaţie[8, 9].

Incidenţă: 1/3000-1/4000 de nou-născuţi[8, 9].

Etiologie

Poate fi permanent (disgenezii tiroidiene - 80-85%, defecte ale sintezei hormonilor tiroidieni - 10-15%, insuficienţă hipofizară, hipotalamică) şi mai rar tranzitor (transfer transplacentar de anticorpi antireceptor de TSH blocanţi - cca 5%, antitiroidiene de sinteză, precum şi exces de iod)[2, 8, 9].

Clasificare

1. *Hipotiroidism congenital primar*
- fără guşă (defect de morfogeneză) cu disgenezie sau agenezie tiroidiană
- cu guşă (defect de hormonogeneză)

2. *Hipotiroidism congenital secundar (hipotalamo-hipofizar)*

3. *Hipotiroidism congenital prin rezistenţa la hormoni tiroidieni (Sd. Refetoff)*[8, 9].

Clinica

Majoritatea copiilor au aspect normal la naştere[2], datorită pasajului transplacentar de T_4; înălţimea la naştere este normală, dar greutatea la naştere şi circumferinţa capului pot fi crescute. Simptomele şi semnele clinice includ: icter prelungit, alimentaţie dificilă, hipotonie, macroglosie, somnolenţă, ţipăt răguşit, întârzierea maturării osoase, hernie ombilicală, fontanela anterioară cu dimensiuni crescute[2, 5, 8, 9]. Întârzierea terapiei determină retard mental ireversibil[5, 8, 9]. De regulă, greutatea şi talia sunt normale până la 3 luni, apoi apare scăderea ritmului de creştere liniară asociată retardului psihomotor, întârzierii osificării cu modificări faciale (nas turtit, trilobat, hipertelorism) şi menţinerea proporţiilor embriofetale.



Datorită retardului mental asociat hipotiroidismului congenital netratat sau tratat tardiv, s-au instituit programe de screening neonatal[2].

Alte malformaţii congenitale, mai ales cardiace (stenoza pulmonară, defectul septal atrial şi defectul septal ventricular), sunt mai frecvente la copiii cu hipotiroidism congenital[2, 8].

Metode de screening: recoltare de sânge capilar din călcâi, în maternitate, la nou-născut, între a doua şi a patra zi postnatal, pe hârtie de filtru (dry-spot). La prematuri, nou-născuţii foarte bolnavi şi cei cu greutate foarte mică la naştere, screening- ul ar trebui repetat şi mai târziu, la 2-4 săptămâni postnatal[8].

1. Determinare iniţială de TSH, urmată de dozare ulterioară a T_4 total (când TSH-ul depăşeşte 20 mUI/l). Nou-născutul suspect de hipotiroidism congenital este rechemat pentru confirmarea diagnosticului prin dozare de TSH, FT_4 din sânge venos[8].
2. Determinare iniţială a T_4 total, urmată de dozare ulterioară a TSH (la cei cu valori ale T_4 total sub percentilla 10)[8].
3. Determinare iniţială a TSH şi T_4 total - ideal, dar are costuri mai mari[8].

Până în prezent nu există un consens în ceea ce priveşte metoda optimă de screening.

Confirmarea diagnosticului: dozare **TSH, FT_4 T_4** total din sângele venos.

Explorări adiţionale:

- hiperbilirubinemie neconjugată[9], hiponatremie;
- vârsta osoasă întârziată[9];
- dozarea tiroglobulinei[2, 8, 9] (atiroglobulinemie în cazul ageneziei tiroidiene)
- ecografie tiroidiană[8, 9], care poate evidenţia: prezenţa sau absenţa ţesutului tiroidian eutopic, ţesut tiroidian ectopic (oriunde pe traiectul duetului tireoglos, ex. tiroidă sublinguală)
- scintigrafie tiroidiană cu techneţiu 99 m sau I^{123} (nu I^{131}): pe lângă detaliile morfologice oferă informaţii şi asupra capacităţii de captare şi de organificare a ţesutului tiroidian[8, 9].

Diagnostic diferenţial:

- hipotiroidismul tranzitor al nou-născutului, în special la prematuri (considerat un indicator al endemiei de deficit de iod);
- alte hipotiroidisme tranzitorii: prin transfer transplacentar de anticorpi antitirodieni blocanţi (ATPO, TRAb blocanţi) de la mamele cu boală tiroidiană autoimună[8]; prin transfer transplacentar de antitiroidiene de sinteză; prin expunere la cantităţi excesive de iod (amniofetografie cu substanţe de contrast iodate, antiseptice cu iod, tratamentul mamei cu amiodaronă - antiaritmic bogat în iod). În 10% din cazuri hipotiroidismul neonatal este tranzitor;
- cretinismul endemic;
- deficitele neuropsihice de alte cauze;
- prematurii sau nou-născuţii cu boli netiroidiene pot prezenta valori scăzute de T_4, FT_4, dar nivel normal de TSH[8, 9].

Tratament

Principii

- trebuie instituit cât mai precoce
- se tratează atât hipotiroidismul manifest cât şi cel subclinic, cu guşă sau fără guşă
- iniţial se tratează atât hipotiroidismul permanent, cât şi cel tranzitor[8, 9].



Obiective:

- asigurarea unei dezvoltări neuropsihice şi motorii normale
- asigurarea unei creşteri normale
- creşterea nivelului T_4 10 μg/dl şi a FT_4 (care va fi menţinut în jumătatea superioară a intervalului de normalitate pentru vârsta respectivă), cât mai rapid (maxim 2 săptămâni)[8]; menţinerea unui TSH în limite normale. O întârziere de peste 2 săptămâni în normalizarea T_4 determină deficite cognitive şi de atenţie.

Mijloace: medicamentoase

Levotiroxină 10-15 μg/kgc/zi per os (37,5-50 μg/zi)[4, 8, 9]. Copiii la termen şi cu greutate normală trebuie să primească 50 μg/zi LT_4. Pentru prematuri şi copiii cu greutate mică la naştere se recomandă doze calculate pe kg corp. Când se suspectează hipotiroidismul tranzitor se începe precoce tratamentul cu levotiroxină, care se opreşte la 3 ani pentru 30 zile pentru a proba o eventuală revenire a funcţiei tiroidiene. Persistenţa valorilor scăzute ale T_4, FT_4, şi a TSH crescut confirmă hipotiroidismul permanent. Se vor evita formulele de lapte care conţin soia, care scad absorbţia LT_4[8, 9].

Monitorizarea terapiei: dozare de TSH, FT_4 la 2 şi 4 săptămâni de la iniţierea terapiei, apoi lunar în primele 6 luni de viaţă, la fiecare 3-4 luni între 6 luni-3 ani, la 6-12 luni de la 3 ani până la finalizarea creşterii.

în plus, dozarea de TSH şi FT_4 se repetă la 4 săptămâni după fiecare schimbare de doză. Este importantă consilierea familiei pentru a asigura complianţa la tratament.

Este necesară dozarea atât a TSH-ului, cât şi a FT_4 pentru optimizarea terapiei de substituţie cu levotiroxină în cazul copiilor, folosind valori de referinţă corelate cu vârsta. Toţi copiii trebuie reevaluaţi la 3 ani[8], după o perioadă de întrerupere a tratamentului cu tiroxină de 2 săptămâni - 1 lună, pentru a exclude posibilitatea efectului tranzitor al anticorpilor materni.

Urmărirea eficienţei tratamentului: menţinerea T_4 şi FT_4 în jumătatea superioară a intervalului de normalitate (T_4 10 μg/dl), scăderea TSH 4,5 mUI/l (de preferinţă sub 2,5 mUI/l).

Reacţii adverse: supradozajul determină tireotoxicoză iatrogenă cu craniosinostoză prematură, tulburări de comportament, de atenţie[8].

Prognostic fără tratament: retard mental ireversibil. Prognosticul în condiţiile unui tratament precoce, cu doze adecvate de levotiroxină care determină normalizarea rapidă a hormonilor circulanţi: valori normale ale coeficientului de inteligenţă.

Bibliografie

1. http://www.thyroidmanager.org/chapter/adult-hypothyroidism, W. Wiersinga.
2. Jameson J.L., Weetman A.P., Disorders of the Thyroid gland Capitolul 335, in Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition, 2008; p: 2229-2233.
3. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Garber J.F., Cobin R.H., Gharib H. et al, Endocrine practice 2012; 18(6): 989.
4. Cooper D. S., Ladenson P.W., The Thyroid gland - Capitolul 7. In: Gardner D.G., Shoback D.,: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9th Edition, 2011; p:163-198.



5. Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes, Turner H.E., Wass J.A.H, 2009; p:56-66.
6. Grigorie D., Musat M., Ivan M.. Hipotiroidismul. în: D. Grigorie (sub red.): Endocrinologie Clinică, Editura Universitară Carol Davila, Bucureşti, 2008; p: 116-130.
7. D.G. Gardner, Myxedema Coma - Capitolul 24. In: D.G. Gardner, D. Shoback,: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9th Edition, The McGraw-Hill Companies 201 l;p:763-765.
8. http://www.ms.ro Ghid pentru hipotiroidismul congenital, screening neonatal şi tratament.
9. http://www.thyroidmanager.org/chapter/disorders-of-the-thyroid-gland-in-infancy-childhood- and-adoles- cence/#toc-congenital-hypothyroidism. Rosalind Brown.

21.3. CANCERUL TIROIDIAN

Corin Badiu

Definiţie

Cancerul tiroidian reprezintă o problemă epidemiologică în creştere, dată fiind evidenţierea din ce în ce mai frecventă (clinică şi imagistică) a nodulilor tiroidieni.

Nodului tiroidian reprezintă o delimitare distinctă a parenchimului tiroidian faţă de ţesutul tiroidian vecin, evidenţiată clinic vizual sau prin palpare şi/sau ecografic. Expresia clinică poate fi sesizată de pacient sau un cadru medical, în cursul unui examen clinic de rutină al regiunii cervicale. Nodulii tiroidieni sunt manifestarea clinică a unui spectru larg de afecţiuni tiroidiene, putând fi solitari sau multipli. În evoluţie, un nodul poate deveni clinic dominant în ceea ce priveşte creşterea, dimensiunea şi caracteristicile funcţionale. Riscul de malignitate este similar între nodulii solitari hipofuncţionali şi guşa multinodulară.

în ultimele 2 decade, utilizarea pe scară largă a ultrasonografiei a determinat o creştere dramatică a prevalenţei nodulilor tiroidieni clinic nepalpabili, estimată între 20% şi 76% în populaţia generală. Mai mult, 20-48% din pacienţii cu un singur nodul tiroidian palpabil au noduli suplimentari la evaluarea ecografică, fapt ce determină actual o epidemie de noduli tiroidieni, cu impact asupra practicii medicale. Nodulii tiroidieni sunt mai frecvenţi la persoanele în vârstă, la femei, în zonele de carenţă de iod şi la cei cu istoric de expunere la radiaţii.

Clasificare

Adenoamele tiroidiene sunt tumori benigne papilare sau foliculare. Carcinoamele tiroidiene pot fi diferenţiate (papilar sau folicular), de tip medular sau nediferenţiate. Alte tumori primare tiroidiene pot proveni din ţesutul conjunctiv (sarcom, fibrosarcom), limfoame; pot exista leziuni secundare (metastaze intratiroidiene). Clasificarea este exprimată sintetic în tabelul de mai jos:

Benigne
1. Guşă multinodulară
2. Tiroidita Hashimoto
3. Chisturi simple/hemoragice



4. Adenom folicular tiroidian
5. Tiroidita subacută

Maligne

1. Carcinom papilar (cel mai frecvent) cu subdiviziunile:
   a. Papilar pur
   b. Papilar varianta foliculară
   c. Papilar cu celule înalte
   d. Papilar cu celule oxifile
2. Carcinom folicular
   e. Carcinom cu celule Hurtle
   f. Carcinom cu celule clare
   g. Carcinom insular
3. Cancer medular (cu celule C, parafoliculare)
   a. sporadic
   b. în cadrul sindroamelor de neoplazii endocrine
4. Cancer anaplazic
   c. Cancer anaplazic cu celule mici (dg. diferenţial cu limfomul tiroidian)
   d. Cancer anaplazic cu celule gigante
   e. Carcinosarcom
5. Limfom malign primar tiroidian
6. Metastaze tiroidiene ale altor cancere

Factori de risc[1, 2]

- Antecedente de iradiere la nivelul capului şi gâtului
- AHC de cancer medular tiroidian sau MEN2
- Vârsta <20 de ani sau >70 de ani
- Sexul masculin
- Nodul cu dimensiuni în creştere
- Nodul ferm sau dur, fără delimitare netă la palpare
- Adenopatie latero-cervicală
- Nodul fixat pe ţesuturile adiacente
- Disfonie, disfagie, tuse

Epidemiologie

Cancerul tiroidian este cel mai frecvent cancer endocrin, reprezentând 5% din nodulii tiroidieni şi 2% din toate formele de cancer la om. Incidenţa cancerului tiroidian (cu toate formele histopatologice) este între 1,5-2,5/10^5 la bărbaţi şi 2-4/10^5 pentru femei, dependentă de nivelul iradierii de fond. De exemplu, în insulele vulcanice Hawaii şi Islanda, incidenţa este dublă faţă de nordul Europei sau SUA continentală, inclusiv în grupuri etnice imigrate faţă de ţara lor de origine[1].

Formele clinice descrise derivă fie din epiteliul folicular - cancer diferenţiat (papilar şi folicular) şi anaplastic sau nediferenţiat, fie din celulele C parafoliculare - cancer medular. Epidemiologia formelor de cancer tiroidian este dependentă de aportul iodat. Astfel, carenţa iodată creşte ponderea cancerului folicular de la 10% la 40%, iar cea a cazurilor de cancer papilar scade de la 85% la 55%.

Cancerul tiroidian nediferenţiat, anaplastic, reprezintă 1,5% din totalul neoplaziilor tiroidiene, iar carcinomul medular între 2-6%. Vârful incidenţei cancerului tiroidian



papilar se află în decadele 3-4, fiind de trei ori mai frecvent la femei faţă de bărbaţi. Cancerul folicular are un vârf de incidenţă între 45-49 şi 60-70 de ani, cu un raport pe sexe similar celui papilar. Ponderea cancerului tiroidian în mortalitatea prin cancer este sub 0,5%, cu un nivel de 5-6 decese/milion anual.

Algoritm diagnostic în nodului tiroidian

Importanţa clinică a nodulilor tiroidieni, în afara unor cazuri rare de simptome compresive locale sau hiperfuncţie tiroidiană este necesitatea primară de a exclude prezenţa leziunilor tiroidiene maligne. Datorită prevalenţei mari a guşii uni- sau multinodulare, nu este posibil economic şi nici necesar să se evalueze toţi nodulii, sau majoritatea acestora, după un protocol complet de evaluare morfo-funcţională. De aceea este necesară o strategie rezonabilă şi cost-eficienţă pentru diagnosticul şi terapia nodulilor tiroidieni.

Criterii de diagnostic

Anamneză: momentul apariţiei/observării şi progresia nodulului până la momentul consultului; nodulii tiroidieni apăruţi în copilărie şi adolescenţă au rata de malignitate dublă faţă de cei apăruţi în perioada adultă. Riscul de cancer tiroidian este de asemenea mai mare la bătrâni şi la bărbaţi, aceştia necesitând o evaluare mai atentă[1, 2].

• Anamneză trebuie să cuprindă următoarele informaţii:

- Istoric familial de boli tiroidiene
- Antecedente de afecţiuni sau iradiere la nivel cervical
- Creşterea unei formaţiuni cervicale
- Disfonia, disfagia sau dispneea
- Localizarea, consistenţa şi dimensiunea nodulului
- Sensibilitatea sau durerea cervicală
- Adenopatia cervicală
- Simptome de hipo- sau hipertiroidism

Simptome: precum senzaţia de sufocare, disfagia, disfonia, sensibilitatea sau durerea cervicală anterioară pot fi percepute ca fiind legate de tiroidă, însă în cele mai multe cazuri sunt determinate de afecţiuni non-tiroidiene, în context de sindrom anxios.

Durerea bruscă e de obicei din cauza unei hemoragii apărute într-un adenom, ducând la transformarea chistică a acestuia. Totuşi, la pacienţii la care apare o creştere rapidă a dimensiunilor unui nodul tiroidian solid, trebuie întotdeauna luat în discuţie un carcinom anaplazic sau un limfom primar malign tiroidian.

Semne: întotdeauna trebuie efectuată inspecţia şi palparea atentă a tiroidei, precum şi a regiunilor antero- şi laterocervicale. Compresia structurilor anatomice vitale de la nivel cervical şi toracic superior (traheea şi esofagul) apare de obicei la o minoritate de pacienţi de vârstă medie sau bătrâni cu istoric de guşă veche multinodulară.

Dezvoltarea guşii spre mediastinul anterior poate determina ocluzie parţială a aperturii toracice, ducând uneori la obstrucţia circulaţiei venoase, astfel încât dacă pacientul este rugat să ridice braţele deasupra capului, această manevră îngustând şi mai mult apertura toracică va duce în câteva momente la distensia venelor jugulare interne şi apariţia pletorei faciale (semnul Pemberton). Când apar în absenţa unei guşi mari, simptomele de invazie laringo-traheală (tuse şi disfonie) sugerează o leziune malignă.



Nodulii tiroidieni pot fi asociaţi cu hipotiroidism subclinic sau manifest. Hipertiroidismul este sugestiv pentru o leziune benignă pentru că nodulii autonomi tiroidieni sunt aproape întotdeauna benigni şi nu necesită evaluare citologică ulterioară. Guşa toxică polinodulară poate, pe de altă parte, să conţină atât zone hiperfuncţionale (benigne), cât şi zone "reci" scintigrafic (cu potenţial malign), iar nodulii tiroidieni la pacienţii cu boala Graves sunt consideraţi a fi maligni doar în *9%* din cazuri.

Evaluarea paraclinică a nodulului tiroidian include, în ordine, evaluarea imagistică cel mai frecvent prin ecografie tiroidiană, citologia prin puncţie-aspiraţie cu ac fin, scintigrama tiroidiană, precum şi teste funcţionale tiroidiene[2].

Evaluarea imagistică a tiroidei

• Evaluarea ecografică nu este recomandată: ca metodă de screening în populaţia generală; la pacienţii cu tiroida normală la palpare şi cu risc scăzut pentru cancerul tiroidian.

• Este recomandată: pentru pacienţii cu risc crescut (AHC de cancer familial tiroidian, MEN2 sau iradiere externă); pentru toţi pacienţii cu noduli palpabili sau guşă polinodulară; pentru cei cu adenopatie sugestivă pentru o leziune malignă.

• Se descriu ecografic: poziţia, forma, mărimea, marginile, conţinutul, ecogenitatea şi când este posibil, pattern-ul vascular al nodulului. Astfel se identifică nodului la risc pentru malignitate şi deci pentru biopsie prin puncţie-aspiraţie cu ac fin (FNAB). Aceasta nu se indică la nodulii <10 mm dacă nu există caractere ecografice de suspiciune sau elemente anamnestice de risc înalt. Este indicată, indiferent de mărimea nodulului, la pacienţii cu istoric de iradiere cervicală sau AHC de cancer medular tiroidian sau MEN2. Ea trebuie efectuată în cazul tuturor nodulilor >10 mm, hipoecogeni, cu margini neregulate, microcalcificări, cu circulaţie intranodulară accentuată, formă mai mult înaltă decât lată în plan transvers.

• Elementele ecografice sugestive pentru invazia extracapsulară sau metastaze în ganglionii limfatici cervicali reclamă un examen citologic cât mai rapid, indiferent de mărimea nodulilor.

• Nodulii tiroidieni trebuie urmăriţi ecografic la 6-12 luni; dacă sunt stabili 2 ani, se revăd la 3 şi 5 ani.

Investigarea imagistică de înaltă rezoluţie prin IRM şi CT nu este indicată ca examen de rutină în evaluarea nodulilor tiroidieni. Evaluarea CT este indicată în leziunile mari, invazive, cu extensie retrosternală şi paralizie recurenţială. Utilizarea substanţelor de contrast iodate va determina întârzierea administrării iodului radioactiv (la pacienţii cu cancer tiroidian diferenţiat cu indicaţie de radioiodoterapie), dar este necesară pentru detaliile anatomice cervicale.

Puncţia-aspiraţie cu ac fin este pasul următor în evaluarea nodulilor tiroidieni (etapa citopatologică)

• Biopsia tiroidiană prin puncţie-aspiraţie cu ac fin este o metodă cu risc scăzut, simplă şi informativă, care face parte integrantă din evaluarea unui nodul tiroidian[1].

• Managementul clinic al nodulilor tiroidieni trebuie să se facă în concordanţă cu rezultatele ecografiei şi ale puncţiei-aspiraţie cu ac fin.

• Frotiurile trebuie evaluate de un anatomopatolog specializat în leziunile tiroidiene.



• Capcane diagnostice:
- Rezultatele fals negative se datorează de obicei unor frotiuri inadecvat recoltate.
- Rezultatele fals pozitive se datorează de obicei unor elemente de "suspiciune".
- Zonele "gri" ale rapoartelor citologice sunt carcinoamele foliculare, carcinomul cu celule Hurtle şi elementele citologice sugestive, dar nu diagnostice pentru carcinomul papilar (risc de malignitate 20-30%).

• Standardizarea terminologiei va îmbunătăţi actul medical. Diagnosticul citologic ar trebui să se încadreze în una din cele 4 categorii: benign, malign, suspect şi non- diagnostic:
- *Inadecvat,* necorespunzător, non-diagnostic: frotiuri fără sau cu puţine celule
- *Benign* sau *negativ,* noduli coloizi, tiroidită Hashimoto, chisturi, tiroidite
- *Suspect* sau *nedeterminat*: rezultat citologic care sugerează o leziune malignă dar nu îndeplineşte toate criteriile pentru un diagnostic de certitudine, aici fiind inclus carcinomul folicular, carcinomul cu celule Hurtle şi carcinoamele papilare atipice
- *Malign* sau *pozitiv,* cancere tiroidiene primare sau secundare (metastatice).

Indicaţii privind repetarea puncţiei unui nodul tiroidian
• Urmărirea unui nodul benign
• Creşterea nodulului
• Refacerea chistului
• Nodul tiroidian >4 cm
• Puncţie-aspiraţie cu ac fin cu rezultat iniţial non-diagnostic.

Etiopatogenie

Oncogeneza tiroidiană este rezultatul unei serii de evenimente induse de factori de mediu pe fondul unui teren genetic. Există factori iniţiatori ai oncogenezei şi factori promotori, care facilitează proliferarea clonei celulare tumorale. Iniţiatorii oncogenetici sunt substanţe chimice sau procese de iradiere, iar promoterii sunt factori care stimulează proliferarea celulară[1]. Celulele tiroidiene în mod normal prezintă o diviziune la circa 8 ani. În cazul tiroidei, TSH este un factor promoter. Ca majoritatea tumorilor, adenoamele şi carcinoamele tiroidiene sunt monoclonale.

Pentru apariţia procesului oncogenetic este necesară activarea unor protooncogene, fapt care permite apariţia unor proteine mutante, a căror existenţă duce la proliferare, transformând celula normală tiroidiană într-una tumorală.

Pe de altă parte, există mutaţii inactivatoare ale sistemelor de frână ale ciclului celular, ale genelor supresoare tumorale. Dacă mutaţiile iniţiale sunt însoţite de expresia unei alte oncogene, potenţialul malign poate creşte.

Frecvent, oncogeneza tiroidiană implică receptorii de tirozinkinază. Aceştia reprezintă proteine cu un singur domeniu transmembranar, activate prin dimerizare în prezenţa unui ligand extracelular. Afectarea genetică poate apărea prin mutaţii punctiforme (RAS, BRAF), sau rearanjare intracromozomială a domeniului de tirozinkinază a oncogenei *ret* cu apariţia de oncogene himere, determinând carcinomul papilar tiroidian (PTC)- RET/PTC sau PAX8/ PPARy. Una din aceste translocaţii (RET/PTC1) se găseşte între 20-70% din cancerele papilare; expresia intratiroidiană a acestei oncogene poate induce cancer tiroidian.



Cea mai frecventă mutaţie existentă în cancerul tiroidian papilar este însă BRAF (în 98% Val600Glu), care cooperează cu RET/PTC în oncogeneza PTC, ducând la activarea constitutivă a activităţii kinazice a BRAF/MAP kinazei[1].

Detecţia mutaţiei BRAF pe mostre provenite din puncţia cu ac fin permite diagnosticul preoperator la nivel genetic al afecţiunii neoplazice. Mutaţia BRAF V600E se asociază cu trăsături agresive ale PTC, cu rata de recidivă şi metastazare ganglionară crescută, precum şi cu scăderea capacităţii de iodocaptare[1].

Pornind de la particularităţile pacientului şi ale tumorii, se stabilesc trei clase de risc (scăzut, intermediar şi crescut), după cum urmează (tabelul 21.2):

Tabelul 21.2. Grupe de risc în cancerul tiroidian diferenţiat papilar şi folicular

	Risc scăzut	**Risc mediu**	**Risc mediu**	**Risc înalt**
Vârsta (ani)	<45	<45	>45	>45
Metastaze	M0	Ml	M0	Ml
Tumora primară	T1, T2 (<4 cm)	T3, T4 (>4 cm)	Tl, T2 (<4 cm)	T3, T4 (>4 cm)
Histologie	Papilar	Folicular şi/sau G↑	Papilar	Folicular şi/sau G↑

G↑ = grad înalt = papilar cu celule oxifîle, insular, FTC cu celule clare

Supravieţuirea la 20 de ani este 98% în grupul de risc mic, pe când ea scade la 57% în grupul de risc înalt. în mod corespunzător se ghidează terapia chirurgicală şi cu iod radioactiv.

Principii terapeutice

Principalul mod de tratament în cancerul diferenţiat al epiteliului folicular tiroidian este tiroidectomia, urmată de terapie substitutivă/supresivă **(TSS)** cu levotiroxina şi terapia de radioiodoablaţie **(RIA)** cu I^{131} [1, 2]. Aceste metode sunt abordate secvenţial şi personalizat, adaptat la particularităţile fiecărui caz, astfel încât să se obţină o ablaţie completă a ţesutului tiroidian, documentată morfologic (imagistic) şi funcţional, prin tireoglobulină.

În cancerul tiroidian diferenţiat din epiteliul folicular

(carcinom tiroidian papilar, folicular sau cu celule oxifile Hurtle):

Tiroidectomie totală dacă oricare din factorii de risc este prezent:

- Antecedente de iradiere la nivelul capului şi gâtului
- Vârsta <15 de ani sau >45 de ani
- Nodul ferm sau dur, cu extensie extratiroidiană
- Noduli în ambii lobi tiroidieni
- Tumora >4 cm
- Metastaze ganglionare latero-cervicale
- Invazie vasculară

Limfadenectomie a compartimentului central (VI) şi lateral (II, III, IV, Vb).

Postoperator se iniţiază TSS cu tiroxina până la terapia de radio-iodo-ablaţie (RIA). Între 2-12 săptămâni postoperator, în absenţa TSS, se va evalua TSH, tireoglobulina (Tgl) şi anticorpii Anti Tgl (ATgl). Evaluarea imagistică se va face prin scintigrafia cu I^{131} a întregului corp (Whole Body Sean, WBS). Ulterior, terapia este ghidată de nivelul şi localizarea captării. În cazul în care leziunea nu captează suficient iod radioactiv, este necesară iradierea externă.



Singura excepţie de la terapia de RIA este dacă toate condiţiile următoare sunt îndeplinite cumulativ: carcinom papilar clasic, cu leziune <1 cm, intratirodiană, fără invazie vasculară, fără afectare ganglionară (N0) şi fără metastaze (M0), cu tireoglobulina postoperatorie <1 ng/mL şi fără anticorpi anti Tgl[1, 2]. În toate celelalte situaţii, se indică terapia cu I^{131}.

Pentru administrarea eficientă a I^{131}, este necesar ca tireocitele sa fie stimulate printr-un nivel crescut de TSH. Acesta se poate obţine fie prin oprirea TSS între 3-6 săptămâni sau prin administrarea TSH uman recombinat (rhTSH). Efectuarea WBS cu I^{131} permite localizarea resturilor tumorale şi a eventualelor metastaze. În cazul în care Tg <1 ng/ml, fără Ac antiTgl, iar WBS este negativă, se poate renunţa la terapia cu I^{131}.

Prezenţa unui rest tumoral semnificativ la nivel cervical impune reintervenţie chirurgicală pentru totalizare, înainte de RIA. Dacă WBS evidenţiază captare cervicală, se recomandă efectuarea **RIA** în doze între 30-100 mCi, pentru distrugerea resturilor tisulare tiroidiene.

Dozele se ajustează pentru cazurile pediatrice. Dozele de 30 mCi se folosesc pentru tumori între 1-4 cm, fără invazie sau cu minimă afectare ganglionară. În cazul în care există metastaze semnificative, dozele pot ajunge la 100-200 mCi.

Post RIA, este necesară reluarea terapiei cu L-Tiroxina în doze progresive în creştere, ca TSS. Reevaluarea se face la interval de 6 luni prin ecografie, TSH, fT4, Tgl, Atgl, fie după o pauză adecvată a TSS, fie prin stimulare cu rhTSH.

- Pacienţii cu un nivel de Tgl stimulat <2 ng/ml, asociat cu ecografie fără leziuni cervicale, necesită urmărire anuală prin Tgl şi ecografie cervicală;
- Pacienţii cu un nivel de Tgl între 2-10 ng/ml, WBS negativă, necesită imagistică CT cervico-toracică, FDG-PET/CT pentru evidenţierea leziunilor de carcinom papilar care au pierdut capacitatea de iodocaptare;
- Pacienţii cu un nivel de Tgl >10 ng/ml, în creştere la evaluări succesive, necesită repetarea RIA cu doze 100-150 mCi la intervale de 6-12 luni; terapia este limitată la cei care au răspuns anterior la I^{131}.
- În cursul evoluţiei, se va avea în vedere limitarea la doza totală de 600 mCi, având în vedere toxicitatea hematologică cumulativă.
- Pacienţii care au dovadă de progresie imagistică şi a Tgl, cu pierderea capacităţii de iodocaptare, pot fi supuşi iradierii externe, chirurgiei selective sau incluşi în trialuri clinice cu inhibitori de tirozinkinază (sorafenib, sunitinib, pazopanib etc.).
- În toate cazurile care necesită RIA repetate, considerate cu risc crescut, între curele de I^{131} se indică TSS cu supresia TSH <0,1 mU/l.

Terapia metastazelor PTC:

- Metastazele cerebrale sunt rezecate neurochirurgical sau radiotratate prin radioterapie externă ghidată imagistic (gamma knife, cyberkinfe). Se recomandă ca terapia cu I^{131} să fie realizată după excizia metastazelor cerebrale, pentru a evita leziunile de radioliza cerebrală.
- Metastazele osoase pot fi tratate cu I^{131}- RIA, rezecate chirurgical, chemoembolizate, tratate cu bifosfonaţi (acid zolendronic) sau denosumab.
- În mod similar, alte metastaze pot fi rezecate, tratate prin RIA, iradiate extern sau supuse chimioterapiei.



Tratamentul supresiv/substitutiv cu levotiroxină

TSH are efect stimulator asupra funcţiei şi proliferării celulelor derivate din epiteliul folicular tiroidian. De aceea, terapia supresivă/substitutivă (TSS) cu levotiroxină este utilă în urmărirea terapeutică a pacienţilor cu carcinom tiroidian papilar, folicular sau Hurtle. În general, pacienţii cu risc crescut ar trebui să aibă un nivel de TSH sub 0,1 mU/1; cei cu risc scăzut, fără evidenţă imagistică de boală reziduală ar trebui să aibă un nivel de TSH la limita de jos (0,4-0,8 mU/L) a intervalului de normalitate (0,4-4,5 mU/1).

Pacienţii cu risc scăzut, fără evidenţă imagistică, dar cu nivel de tireoglobulină detectabil, ar trebui sa aibă un TSH în intervalul 0,1-0,5 mU/l. Pacienţii care au un interval liber de boală de câţiva ani pot avea un nivel de TSH în limitele normale (0,4-4,5 mU/1).

Din cauza riscurilor legate de supradozajul tiroxinei la vârstnici (patologie cardiovasculară, fibrilaţie atrială) şi la femei postclimax (pierderea de masă osoasă cu osteoporoză), precum şi legate de percepţia sindromului neurovegetativ de tireotoxicoză, terapia fiecărui caz va trebui individualizată. Pacienţii cu TSH supresat vor avea nevoie de un supliment de calciu (1200 mg/zi) şi vitamina D (1000 UI/zi).

Cancerul medular tiroidian

Derivat din celulele C parafoliculare care secretă calcitonină (CT), cancerul medular tiroidian (CMT) reprezintă circa 5-8% din toate formele de cancer tiroidian.

Prin originea embriologică (din celulele crestei neurale), dar şi prin etiopatogenia genetică (sindroamele de neoplazie endocrină multiplă) se înrudeşte cu alte tumori endocrine precum feocromocitomul. Acest element are implicaţii în evaluarea preoperatorie a oricărui caz de CMT confirmat, fiind necesară explorarea biochimică a suspiciunii de feocromocitom.

În afară de calcitonină, CMT mai secretă antigenul carcino-embrionar, serotonină, ACTH, determinând un tablou clinic specific acestor substanţe (un sindrom carcinoid sau sindrom Cushing).

Prezentarea clinică a unui CMT poate începe cu un nodul tiroidian, la care nivelul de calcitonină depăşeşte valorile de normalitate. Cel mai adesea, valorile CT sunt de ordinul zecilor - sutelor pg/ml, iar în cazuri metastatice, de peste 1000 pg/ml. Disfonia şi adenopatiile cervicale sunt întâlnite mult mai frecvent decât în alte cancere tiroidiene, precum şi leziunile metastatice la momentul diagnosticului[2, 3].

În aceste condiţii, evaluarea iniţială include ca explorări: ecografía tiroidiană, consult ORL, determinări plasmatice de Ca, Ph, PTH, antigen carcino-embrionar şi eventual evaluarea mutaţiei proto-oncogenei *ret* (exonii 10, 11 şi 13-16).

Imagistica de înaltă rezoluţie (tomografie computerizată sau IRM) cervico-mediastinală şi abdominală superioară este indicată dacă nivelul calcitoninei depăşeşte 400 pg/ml. Puncţia cu ac fin a nodulului tiroidian (FNAB) este considerată cu o valoare predictivă mai mică decât a calcitoninei plasmatice, de aceea nu se insistă în evaluarea citopatologică FNAB preoperatorie, din momentul în care nivelul CT este ridicat[2, 3].

Evaluarea genetică şi impactul său asupra atitudinii terapeutice

Evaluarea genetică (proto-oncogena RET de pe cromozomul 10) poate confirma prezenţa unor mutaţii sau nu, fapt care permite încadrarea într-un sindrom genetic de



neoplazie endocrină multiplă tip 2 care include MEN2A, MEN2B sau CMT sporadic. Un sfert din cazuri sunt ereditare, ceea ce implică mutaţii în linia germinală, iar din cele sporadice 2 treimi prezintă mutaţii somatice ale proto-oncogenei RET.

Sindromul de neoplazie endocrină multiplă tip 2A include în peste 95% din cazuri CMT, secvenţa mutaţiei fiind în codonul 634, feocromocitom (aproximativ 40% din pacienţii cu MEN2A şi MEN2B) şi hiperparatiroidism primar (în 10-25%).

Sindromul MEN2B prezintă CMT, feocromocitom şi neuroame mucoase, ganglioneuroame intestinale şi fenotip marfanoid, dar sindromul nu include afectarea paratiroidelor. CMT familial este o variantă de MEN2A în care nu apare implicarea medulosuprarenalei sau paratiroidelor. CMT în MEN 2B este mai agresiv şi apare mai precoce decât CMT în MEN2A sau forma familială.

Din cauza puternicei agregări familiale, diagnosticul de CMT implică realizarea anamnezei heredo-colaterale detaliate, cu arborele genealogic care să sublinieze componentele sindromului (CMT, feocromocitom şi hiperparatiroidism). Din cauza impactului psihologic şi implicaţiilor asupra tuturor membrilor familiei, testarea genetică necesită abordare multidisciplinară şi consimţământ informat specific asupra implicaţiilor sindromului.

Tratament

Diagnosticul pozitiv de CMT (imagistic şi biochimic) obligă la tiroidectomie totală cu disecţie cervicală ganglionară. În cazul leziunilor <1 cm (rar întâlnite), se poate limita disecţia la compartimentul central. În toate celelalte situaţii este necesară o disecţie minuţioasă ganglionară bilaterală.

În cazul în care diagnosticul de CMT este pus postoperator, pe baza examenului histopatologic pentru intervenţia pentru o altă patologie tiroidiană, evaluarea se completează cu explorarea biochimică (CT, AgCE, Ca, Ph, PTH), ecografía cervicală pentru resturi tumorale şi adenopatie satelită, urmate de completarea radicalităţii intervenţiei.

CMT nu captează iodul, deci singura metodă radicală şi eficientă este chirurgia extensivă a leziunii primare, a adenopatiilor şi eventual a metastazelor. Intervenţia pentru CMT presupune tiroidectomie totală şi disecţie ganglionară. Se are în vedere faptul că adesea CMT poate fi multifocal. Postoperator este necesară terapie de substituţie tiroidiană cu levotiroxină, cu intenţia de normalizare (nu de supresie!) a TSH[2].

Tratamentul substitutiv nu are efect asupra ratei de proliferare. Chimioterapia CMT, în curs de dezvoltare clinică prin trialuri, se bazează pe inhibitorii de tirozin- kinază (Vandetanib, Cabozantinib, Sorafenib). Medicaţia clasică citotoxică de uz oncologic nu a adus beneficii semnificative (Doxorubicina, Streptozotocina, 5-FU şi Dacarbazina), cu reacţii toxice hematologice şi hepatice severe. Prezenţa CMT în cadrul sindroamelor MEN2A şi MEN2B implică necesitatea supravegherii apariţiei celorlalte elemente ale sindromului: feocromocitom şi hiperparatiroidism[3].

Cancerul tiroidian nediferenţiat (anaplazic)

Este cel mai agresiv cancer tiroidian şi unul dintre cele mai agresive forme de cancer la om. Unul din 5 cazuri prezintă o altă formă de cancer tiroidian în antecedente. De obicei această formă de cancer apare la vârstnici. Supravieţuirea din momentul diagnosticului de obicei e mai mică de 6 luni.



Tabloul clinic este dominat de prezenţa unei mase tumorale tiroidiene dure, imobile, cu invazie loco-regională şi cu metastaze la distanţă în peste 50% din cazuri în momentul diagnosticului. Palparea cervicală relevă o guşă dură, polinodulară, cu ade- nopatie, puţin mobilă sau imobilă cu deglutiţia, cu tegumente eritematoase sau ulcerate. Funcţional, atât clinic cât şi biochimic, se documentează eutiroidia (TSH, fT4 normale), cu excepţia tiroiditei carcinomatoase prin distrucţie foliculară. Adesea tireoglo- bulina este mare. Metastazarea e frecventă pulmonar, mai rar osos sau cerebral.

Din cauza extensiei tumorii şi invaziei loco-regionale, intervenţia chirurgicală asupra tiroidei este limitată la stadiile descoperite mai precoce. Rareori este posibilă o rezecţie completă. După chirurgie urmează radioterapia externă, eventual facilitată de Doxorubicină, care permite creşterea duratei de supravieţuire la circa 1 an. Cancerul tiroidian anaplazic metastatic nu are resurse terapeutice de ordin chirurgical sau radioterapic, intervenţia fiind mai degrabă cu rol paliativ[2].

Bibliografie selectivă

1. R. Michael Tuttle et al. NCCN Guidelines for Thyroid cancer Version 1.2013.
2. Ghid pentru diagnosticul şi tratamentul cancerului tiroidian diferenţiat derivat din epiteliul folicular şi cancerului tiroidian medular, extras din „Ghidurile de practică medicală pentru specialitatea endocrinologie”, anexele 5 si 6, Monitorul Oficial, Partea I, nr.799 din 30 noiembrie 2010.
3. R. Michael Tuttle et al. Medullary thyroid cancer, UpToDate, 2013.



CAPITOLUL VII – BOLI INFECȚIOASE

22. HEPATITELE VIRALE ACUTE

Anca Streinu-Cercel, Oana Săndulescu

Hepatitele virale reprezintă un grup heterogen de infecţii cu virusuri cu tropism hepatic, în principal virusurile hepatitice A, B, C, delta, E (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE). Alături de aceste virusuri hepatitice, o serie de alte virusuri pot fi responsabile de o afectare hepatică, de exemplu virusuri herpetice precum *Epstein-Barr*, virusurile *Herpes simplex*, virusul varicelo-zosterian.

În funcţie de tipul de virus, evoluţia bolii poate fi diferită, de la forme asimptomatice la forme fulminante, şi respectiv de la infecţii autolimitante la forme cronice, care pot asocia în timp inclusiv progresia către ciroză şi/sau carcinom hepatocelular.

Hepatitele acute VHA şi VHE

Epidemiologie (VHA, VHE)

Virusurile hepatitice A şi E sunt transmise în mod similar, pe cale fecal-orală (sau prin "mâini murdare"), inclusiv prin apă contaminată - transmitere digestivă, de la alţi pacienţi cu infecţie acută (indiferent dacă este o formă simptomatică sau asimptomatică). În lipsa unei imunizări prealabile, receptivitatea este generală, trecerea prin boală lăsând ulterior o imunitate durabilă.

România a fost mult timp considerată zonă endemică pentru VHA, spre deosebire de VHE, care este relativ rar întâlnit în România, fiind vorba în principal de cazuri de import, din ţări precum India sau Mexic, unde virusul este responsabil de epidemii hidrice.

Transmiterea VHA poate fi prevenită prin vaccinare anti-VHA (două doze) sau imunizare concomitentă anti-VHA şi anti-VHB. În cazul unor focare documentate de hepatită acută VHA, în cazuri selecţionate se pot administra imunoglobuline umane standard.

În China se utilizează un vaccin anti-VHE[1], însă în Europa există indicaţie limitată pentru vaccinarea anti-VHE.



Etiologie (VHA, VHE)

VHA şi VHE sunt virusuri cu genom de tip ARN, care provoacă hepatite acute, cu evoluţie autolimitantă, care nu necesită tratament şi, de regulă, nu conduc către o hepatită cronică (excepţie: cazuri rare de hepatită cronică VHE la pacienţi cu imunodepresie)[2].

Manifestări clinice (comune hepatitelor virale acute)

Manifestările clinice sunt în general similare în hepatitele virale acute, indiferent de etiologie. În cazul hepatitei A, perioada de contagiozitate începe cu circa o săptămână înaintea debutului simptomatologiei.

În majoritatea cazurilor infecţia este asimptomatică, însă în restul cazurilor debutul clinic poate consta în: sindrom pseudogripal, astenie, tulburări gastrointestinale (greaţă, inapetenţă, sindrom dispeptic), erupţie urticariană etc. Cu câteva zile înainte de instalarea icterului sclero-tegumentar urina devine hipercromă, iar scaunul acolic. De regulă, o dată cu apariţia icterului simptomatologia dispare (viraj icteric) însă contagiozitatea continuă timp de încă două săptămâni.

La examenul clinic se poate decela hepatomegalie tranzitorie ce asociază sensibilitate la palpare în hipocondrul drept. Scăderea rapidă în dimensiuni a ficatului sugerează o evoluţie fulminantă. Riscul dezvoltării unei forme fulminante este scăzut în hepatita acută VHA. În cazul hepatitei acute VHE au fost raportate cazuri fulminante la pacienţi taraţi sau la femei în timpul sarcinii. Elemente sugestive pentru o potenţială evoluţie înspre o formă fulminantă sunt fatigabilitatea pronunţată şi sângerările (de exemplu gingivoragii, menstre abundente etc.).

Explorări paraclinice (VHA, VHE)

În evaluarea pacienţilor cu hepatită acută virală, se urmăreşte identificarea etiologiei şi determinarea funcţiei hepatice:

- diagnostic etiologic:
  - serologie VHA (IgM VHA - contact recent; IgG VHA - contact vechi sau vaccinare, cicatrice serologică)
  - AcVHE
- transaminazele (ALT, AST) sunt în general crescute de peste 10 ori limita superioară a normalului în hepatitele acute (dintre cele două, ALT este mai specific pentru ţesutul hepatic)
- concentraţia de protrombină - sub 25% formă fulminantă; între 26-50% formă severă. Concentraţia de protrombină este un instrument util deoarece valoarea sa se modifică înainte de apariţia semnelor clinice de decompensare[3]
- hiperbilirubinemie

Diagnostic (VHA, VHE)

În hepatitele virale acute diagnosticul ia în calcul contextul epidemiologic şi elementele clinice şi paraclinice descrise mai sus.

Diagnosticul diferenţial include hepatitele autoimune, medicamentoase, boala Wilson, icterul post-hepatic etc.

Complicaţii (VHA, VHE)

Hepatitele acute virale pot îmbrăca forme fulminante, cu prognostic rezervat (concentraţie de protrombină sub 25%), coagulopatie, sindrom hemoragipar, encefalopatie hepatică etc.



Tratament (VHA, VHE)

Evoluţia hepatitelor acute cu VHA şi VHE este în general autolimitantă, nefiind necesară administrarea de antivirale, tratamentul fiind în principal simptomatic, asociind profilaxia transmiterii infecţiei prin izolare în timpul perioadei de contagiozitate şi măsuri de igienă. În absenţa unei intoleranţe digestive, în general nu este necesară prescrierea unui regim alimentar.

Hepatita acută VHB

Epidemiologie (VHB)

Virusul hepatitic B este transmis prin contact sexual neprotejat, pe cale parenterală (inclusiv consum de droguri cu administrare intravenoasă, *piercing*, tatuaje) sau pe cale verticală. Sursa de infecţie o reprezintă alţi pacienţi cu infecţie VHB, motiv pentru care aceştia trebuie informaţi cu privire la modalitatea de transmitere a infecţiei. În lipsa unei imunizări prealabile, receptivitatea este generală.

În România prevalenţa infecţiei VHB este una ridicată, motiv pentru care programul naţional de imunizare prevede vaccinarea anti-VHB a nou-născuţilor. Pentru populaţia care nu a fost imunizată în copilărie, vaccinarea se poate efectua şi la vârsta adultă, fie separat (trei doze de vaccin anti-VHB la 0, 1 şi 6 luni), fie imunizare concomitentă anti-VHA şi anti-VHB.

Pentru prevenirea transmiterii verticale, este importantă monitorizarea viremiei în timpul sarcinii. În cazul în care viremia depăşeşte 2000 UI/ml în trimestrul III de sarcină, se recomandă administrarea unui tratament antiviral sau lamivudină. Naşterea se va efectua prin cezariană, nou-născutul nu va fi alăptat la sân, va primi imunoglobuline umane specifice anti-VHB în primele ore de la naştere şi va efectua schema completă de vaccinare anti-VHB, cu prima doză de vaccin administrată în primele ore de la naştere.

Deoarece la pacientele cu infecţie cronică VHB există un risc ridicat de *flare* în ultimul trimestru de sarcină şi în primele 6 luni post-partum, este recomandată monitorizarea periodică a acestora.

Etiologie (VHB)

VHB este un virus cu genom de tip ADN, care îşi integrează materialul genetic în celula-gazdă prin intermediul formelor ADNccc *(covalently closed circular DNA)* şi poate persista aici inclusiv după aparenta remisiune a infecţiei. De aici rezultă riscul de reactivare a infecţiei în caz de imunodepresie sau de tratament imunosupresor, de exemplu în situaţia transplantului de organe. În astfel de cazuri se poate recomanda administrarea unui tratament antiviral pentru prevenirea reactivării infecţiei, pe durata imunosupresiei.

În majoritatea cazurilor de infecţie VHB survenită la adult se înregistrează clearance spontan în decurs de 6 luni din momentul infecţiei acute, fără a fi nevoie de administrarea unui tratament antiviral. Invers, în situaţia în care infecţia VHB survine în copilărie, majoritatea cazurilor vor evolua spre o hepatită cronică, cu afectare hepatică îndelungată.

Explorări paraclinice (VHB)

Diagnosticul serologic are o serie de particularităţi în cazul infecţiei VHB:

• AgHBs - antigenul de suprafaţă al VHB:



  - AgHBs pozitiv indică prezenţa infecţiei
  - AgHBs negativ exclude prezenţa infecţiei (cu excepţia unor cazuri rare de tulpini virale cu mutaţii preS)[4].
- AcHBs - anticorpi împotriva antigenului de suprafaţă:
  - AcHBs pozitivi indică:
    - clearance-ul infecţiei sau
    - protecţie în urma vaccinării.
- AcHBc - anticorpi anti *core*
  - AcHBc pozitivi sunt sugestivi pentru contactul cu virusul (nu apar în urma vaccinării)
  - AcHBc de tip IgM - sugerează infecţie recentă.
- AgHBe şi Ac HBe
  - AgHBe pozitiv cu AcHBe negativ - tablou sugestiv pentru infecţie cu virus replicativ
  - AgHBe negativ cu AcHBe pozitiv - tablou sugestiv pentru infecţie cu virus nereplicativ (cu excepţia unor cazuri rare de tulpini virale cu mutaţii pre- core)[5].

În evaluarea pacienţilor cu hepatită acută virală, se urmăreşte identificarea etiologiei şi determinarea funcţiei hepatice:

- diagnostic etiologic:
  - serologie VHB sugestivă pentru infecţia acută:
    - AgHBs pozitiv
    - AcHBs negativi
    - AcHBc de tip IgM pozitivi
  - încărcătură virală (ADN VHB)
- evaluarea fibrozei hepatice se poate efectua prin:
  - puncţie biopsie hepatică
  - teste non-invazive: FibroMax, FibroScan etc.
- transaminazele (ALT, AST) sunt în general crescute de peste 10 ori limita superioară a normalului în hepatitele acute (dintre cele două, ALT este mai specific pentru ţesutul hepatic)
- concentraţia de protrombină sub 25% formă fulminantă; între 26-50% formă severă. Concentraţia de protrombină este un instrument util deoarece valoarea sa se modifică înainte de apariţia semnelor clinice de decompensare[3]
- hiperbilirubinemie etc.

În formele severe, este importantă monitorizarea concentraţiei de protrombină şi a altor factori sintetizaţi la nivelul ficatului.

În hepatita cronică VHB este recomandată evaluarea la interval de 6 luni, inclusiv cu ecografie abdominală. Se recomandă totodată şi screening-ul periodic pentru suprainfecţie VHD, prin determinarea AcVHD sau a AgVHD.

Diagnostic (VHB)

În hepatitele virale acute diagnosticul ia în calcul contextul epidemiologic şi elementele clinice şi paraclinice descrise mai sus.

Diagnosticul diferenţial include hepatitele autoimune, medicamentoase, boala Wilson, icterul post-hepatic etc.



Complicaţii (VHB)

În situaţia în care pe parcursul primelor 6 luni din momentul infecţiei nu apare clearance spontan, are loc trecerea într-o formă cronică de hepatită VHB. Aceasta asociază în timp dezvoltarea unei fibroze hepatice, cu evoluţie în general lent progresivă înspre ciroză hepatică (aceasta asociind la rândul său riscul de decompensare).

Virusul hepatitic B are potenţial oncogen, existând riscul de apariţie a carcinomului hepatocelular, indiferent de gradul de fibroză (fără a fi necesară existenţa cirozei).

Forma acută a hepatitei B sau ulterior o reactivare sau un *flare* pot fi responsabile de forme fulminante, cu prognostic rezervat (concentraţie de protrombină sub 25%), coagulopatie, sindrom hemoragipar, encefalopatie hepatică etc.

Tratament (VHB)

Hepatita acută VHB nu necesită în general tratament antiviral, tratamentul fiind în principal simptomatic. În formele cronice este indicat tratamentul cu interferon pegylat pe durată de 48 de săptămâni sau cu analogi nucleozidici/nucleotidici (tenofovir sau entecavir) pe termen lung. Deoarece este vorba de o infecţie cu evoluţie îndelungată, momentul începerii tratamentului este stabilit în funcţie de criterii precum: nivelul ALT, încărcătura virală, existenţa fibrozei sau a activităţii necroinflamatorii etc.

Hepatita acută VHB+VHD

Epidemiologie (VHB+VHD)

Virusul hepatitic delta are aceeaşi cale de transmitere ca virusul hepatitic B, putând fi responsabil de o suprainfecţie la pacienţi care au deja hepatită B sau de o coinfecţie în situaţia în care ambele infecţii survin simultan.

În momentul de faţă nu există un vaccin anti-VHD, însă deoarece populaţia receptivă este reprezentată de pacienţii cu hepatită B, profilaxia infecţiei cu VHB (inclusiv vaccinarea anti-VHB) este utilă şi pentru prevenirea infecţiei cu VHD.

Etiologie (VHB+VHD)

VHD este un virus cu genom de tip ARN, defectiv, care nu are anvelopă proprie, motiv pentru care utilizează antigenul de suprafaţă VHB pentru asamblarea noilor virioni şi implicit pentru infectarea de noi celule.

La pacienţii cu infecţie cronică VHB se recomandă screening-ul periodic pentru suprainfecţie VHD, prin determinarea AcVHD sau a AgVHD. Cronicizarea apare mai frecvent în cazul suprainfecţiei decât în cazul coinfecţiei[6].

Explorări paraclinice (VHB+VHD)

În evaluarea pacienţilor cu hepatită acută virală, se urmăreşte identificarea etiologiei şi determinarea funcţiei hepatice:

- diagnostic etiologic:
  - suprainfecţie:
- serologie VHB sugestivă pentru infecţia cronică (AgHBs pozitiv, AcHBs negativi, AcHBc totali pozitivi)
- AcVHD IgM
  - coinfecţie:
- serologie VHB sugestivă pentru infecţia acută (AgHBs pozitiv, AcHBs negativi, AcHBc IgM pozitivi)



• AcVHD IgM
• evaluarea fibrozei hepatice se poate efectua prin:
  - puncţie biopsie hepatică
  - teste non-invazive: FibroMax, FibroScan etc.

• transaminazele (ALT, AST) sunt în general crescute de peste 10 ori limita superioară a normalului în hepatitele acute (dintre cele două, ALT este mai specific pentru ţesutul hepatic);

• concentraţia de protrombină sub *25%* formă fulminantă; între 26-50% formă severă. Concentraţia de protrombină este un instrument util deoarece valoarea sa se modifică înainte de apariţia semnelor clinice de decompensare[3];

• hiperbilirubinemie etc.

În formele severe, este importantă monitorizarea concentraţiei de protrombină şi a altor factori sintetizaţi la nivelul ficatului.

În hepatita cronică VHB este recomandată evaluarea la interval de 6 luni, inclusiv cu ecografie abdominală. Ţinând cont de faptul că prezenţa virusului hepatitic delta are tendinţa de a agrava leziunile hepatice, poate fi recomandată o evaluare mai frecventă decât în monoinfecţia VHB.

Diagnostic (VHB+VHD)

în hepatitele virale acute diagnosticul ia în calcul contextul epidemiologie şi elementele clinice şi paraclinice descrise mai sus.

Diagnosticul diferenţial include hepatitele autoimune, medicamentoase, boala Wilson, icterul post-hepatic etc. În plus, suprainfecţia cu VHD la un pacient cu hepatită B pune în discuţie un diagnostic diferenţial cu un *fiare,* un puseu de activitate al hepatopatiei de fond.

Complicaţii (VHB+VHD)

Leziunile hepatice şi fibroza au tendinţa de progresie mai rapidă, ciroza instalându-se mai rapid.

Virusul hepatitic B are potenţial oncogen, existând riscul de apariţie a carcinomului hepatocelular, indiferent de gradul de fibroză (fără a fi necesară existenţa cirozei).

Formele fulminante de boală sunt mai frecvente decât în cazul monoinfecţiei şi evoluţia către o formă cronică de infecţie cu virus hepatitic B şi delta este frecventă, în special în cazul suprainfecţiei la un pacient cu infecţie cronică VHB.

Tratament (VHB+VHD)

Tratamentul hepatitei VHB + VHD face apel la interferon pegylat pe durată de cel puţin 48 de săptămâni. în această situaţie, spre deosebire de mono-infecţia VHB, nu mai este recomandat tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici.

Hepatita acută VHC

Epidemiologie (VHC)

Virusul hepatitic C este transmis în principal pe cale parenterală, inclusiv consum de droguri cu administrare intravenoasă sau intranazală, *piercing*, tatuaje, utilizarea în comun de obiecte tăietoare. O altă cale de transmitere este cea verticală. Transmiterea pe cale sexuală este mai rară, însă nu poate fi exclusă. Sursa de infecţie o reprezintă alţi pacienţi cu infecţie VHC, motiv pentru care aceştia trebuie informaţi cu privire la



modalitatea de transmitere a infecţiei. În momentul de faţă nu există un vaccin anti- VHC, receptivitatea fiind generală.

Etiologie (VHC)

VHC este un virus cu genom de tip ARN responsabil de o infecţie acută, care în majoritatea cazurilor evoluează spre hepatită cronică, asociind în timp dezvoltarea unei fibroze hepatice, cu evoluţie în general lent progresivă înspre ciroză hepatică.

Explorări paraclinice (VHC)

În evaluarea pacienţilor cu hepatită acută virală, se urmăreşte identificarea etiologiei şi determinarea funcţiei hepatice:

• diagnostic etiologic:
  - AcVHC
  - încărcătură virală (ARN VHC)

• evaluarea fibrozei hepatice se poate efectua prin:
  - puncţie biopsie hepatică
  - teste non-invazive: FibroMax, FibroScan etc.

• transaminazele (ALT, AST) sunt în general crescute de peste 10 ori limita superioară a normalului în hepatitele acute (dintre cele două, ALT este mai specific pentru ţesutul hepatic)

• concentraţia de protrombină sub 25% formă fulminantă; între 26-50% formă severă. Concentraţia de protrombină este un instrument util deoarece valoarea sa se modifică înainte de apariţia semnelor clinice de decompensare[3]

• hiperbilirubinemie etc.

În formele severe, este importantă monitorizarea concentraţiei de protrombină şi a altor factori sintetizaţi la nivelul ficatului.

Diagnostic (VHC)

În hepatitele virale acute diagnosticul ia în calcul contextul epidemiologic şi elementele clinice şi paraclinice descrise mai sus.

Diagnosticul diferenţial include hepatitele autoimune, medicamentoase, boala Wilson, icterul post-hepatic etc.

Complicaţii (VHC)

În situaţia în care pe parcursul primelor 6 luni din momentul infecţiei nu apare clearance spontan, are loc trecerea într-o formă cronică de hepatită C. Aceasta asociază în timp dezvoltarea unei fibroze hepatice, cu evoluţie în general lent progresivă înspre ciroză hepatică (aceasta asociind la rândul său riscul de decompensare şi de apariţie a carcinomului hepatocelular).

Hepatita C poate prezenta forme fulminante, cu prognostic rezervat (concentraţie de protrombină sub 25%), coagulopatie, sindrom hemoragipar, encefalopatie hepatică etc.

Tratament (VHC)

În cazul în care în primele 12 săptămâni nu se înregistrează clearance spontan, poate fi încercată o monoterapie cu interferon pegylat în faza acută[7]. Dacă tratamentul nu este început în faza acută, se recomandă tratament combinat, care asociază ribavirină şi un agent antiviral direct *(DAA - direct-acting antiviral)* la interferon pegylat pe durată variabilă, în funcţie de genotipul viral.



Date derivate din studii recente par să schimbe complet paradigma tratamentului hepatitei C, oferind alternative antivirale fără interferon, cu rate de răspuns înalte şi cu efecte adverse minime.

Bibliografie

1. Zhang J, Shih JW, Wu T, Li SW, Xia NS. Development of the hepatitis E vaccine: from bench to field. Semin Liver Dis 2013;33:79-88.
2. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. New Engl J Med 2009;361:1025-7.
3. Chiotan M. Boli infecţioase. Bucureşti, Editura Medicală Naţională 2002.
4. Pollicino T, Amaddeo G, Restuccia A et al. Impact of hepatitis B virus (HBV) preS/S genomic variability on HBV surface antigen and HBV DNA serum levels. Hepatology 2012;56:434-43.
5. Knoll A, Rohrhofer A, Kochanowski B, Wurm EM, Jilg W. Prevalence of precore mutants in anti- HBe-positive hepatitis B virus carriers in Germany. J Med Virol 1999;59:14-8.
6. Roy PK, Kanth R, Lacey SR. Hepatitis D. 2013. (Accesat 2013, la adresa: http://emedicine.medscape.com/article/178038-overview.)
7. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology 2009;49:1335-74.



23. INFECŢIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE

Oana Săndulescu, Anca Streinu-Cercel

Virusul imunodeficienţei umane (HIV) generează iniţial o infecţie acută care apoi se constituie într-una cronică, a cărei evoluţie duce în timp, în absenţa tratamentului, la instalarea sindromului de imunodeficienţă dobândită (SIDA) asociat sau nu cu infecţii oportuniste cu prognostic rezervat.

Epidemiologie

Principalele căi de transmitere a infecţiei sunt:

• contact sexual neprotejat
• transmitere parenterală (inclusiv consum de droguri cu administrare intravenoasă)
• transmitere verticală.

Sursa de infecţie este umană, iar susceptibilitatea este generală; până în momentul de faţă nu a intrat în uz un vaccin eficace. O excepţie de la această susceptibilitate generală este reprezentată de deleţia homozigotă de delta 32, care ar conferi protecţie faţă de infecţie, apariţia spontană a acestei alele având însă o frecvenţă scăzută în populaţie.

La sfârşitul anului 2013, în România existau circa 10.000 de pacienţi cu infecţie HIV în evidenţă activă, majoritatea aflându-se şi sub tratament antiretroviral[1]. Istoria infecţiei HIV în România se diferenţiază de restul ţărilor europene printr-o evoluţie epidemiologică bifazică. Istoric, este descrisă transmiterea infecţiei HIV la populaţia pediatrică (copiii născuţi în intervalul 1987-1990), prin manevre asociate îngrijirilor medicale. O mare parte din respectivii copii se află şi astăzi în evidenţă activă, formând aşa-numita "cohortă HIV".

Cea de-a doua etapă înregistrată în istoria HIV se referă la transmiterea infecţiei în principal la adulţi prin contact sexual neprotejat, dar şi prin consumul de droguri cu administrare intravenoasă şi, în procent mai mic, prin transmitere verticală (de la mamă la făt).

Etiologie

Virusul imunodeficienţei umane face parte din familia retrovirusurilor. Genomul său este de tip ARN, ceea ce duce la o rată mare de apariţie a erorilor de revers transcriere[2], ducând în timp la formarea unor populaţii virale heterogene[3], cu profil diferit de sensibilitate la antiretrovirale.

În replicarea virusului intervin trei enzime virale (care de altfel sunt şi ţinte ale tratamentului antiretroviral): revers transcriptază (rol în transcrierea materialului genetic viral), integrază (rol în integrarea ADN-ului proviral în genomul celulei-gazdă) şi protează (rol în clivarea poliproteinelor, proces ce duce la formarea proteinelor virale mature).

Prin integrarea ADN-ului proviral în genomul celulei-gazdă (de exemplu al limfocitelor CD4), HIV stabileşte rezervoare virale în organismul uman, unde rămâne pe termen lung în stare de latenţă, fiind astfel protejat de acţiunea medicamentelor anti-



retrovirale. Asemenea rezervoare de latenţă sunt: sistemul nervos central, ţesutul limfoid, mucoasa tractului gastrointestinal şi genital (inclusiv lichidul seminal), plămânul etc[4]. Existenţa acestor rezervoare duce la imposibilitatea vindecării infecţiei HIV prin tratamentele disponibile la ora actuală, deoarece în momentul opririi terapiei se eliberează noi virioni din rezervoare, reluându-se procesul de replicare virală la nivelul întregului organism.

Manifestări clinice

Tabloul clinic al acestei infecţii prezintă o variabilitate foarte mare, de la perioade lungi asimptomatice, cu progresie lentă a bolii, până la o evoluţie fulminantă, cu asocierea de infecţii oportuniste.

Din momentul contactului infectant pot fi descrise o serie de etape evolutive:

Infecţia acută (sindromul retroviral acut): simptomatologie nespecifică ce poate apărea pe parcursul primei luni de la contactul infectant. Infecţia HIV este rareori diagnosticată în această perioadă, pe de o parte din cauza unui tablou clinic nespecific (febră, rash, sindrom *mononucleosis-like)* care, în cele mai multe cazuri, se remite spontan, pe de altă parte din cauza limitelor testelor de tip serologic, deoarece seroconversia (apariţia anticorpilor) nu se produce de la începutul infecţiei, fereastra serologică durând în medie o lună, dar putând ajunge până la 6 luni.

Etapa asimptomatică (latenţă clinică): durată medie de 8-10 ani dar cu variabilitate inter-individuală foarte mare. În această perioadă numărul de limfocite CD4 scade treptat, încărcătura virală (ARN HIV) rămânând relativ stabilă *(set point* viral).

Etapa simptomatică: progresia infecţiei continuă. Apare simptomatologia patologiilor asociate infecţiei HIV.

Etapa SIDA: este definită de scăderea numărului celulelor CD4 sub 200 celule/mmc sau de apariţia unei patologii definitorii SIDA.

Infecţia HIV este clasificată conform sistemului CDC (Centers for Disease Control and Prevention, SUA) în funcţie de CD4 nadir (cea mai mică valoare înregistrată vreodată pentru acel pacient) şi istoricul medical privind patologia asociată HIV[5], astfel:

- CD4 nadir:
  1. >500 celule/mmc
  2. 200-499 celule/mmc
  3. <200 celule/mmc
- Istoric de patologie asociată HIV:
  A. asimptomatic sau infecţie retrovirală acută sau limfadenopatie generalizată persistentă;
  B. patologii simptomatice, non-A, non-C;
  C. patologii definitorii SIDA (de exemplu sarcom Kaposi, encefalopatie HIV, tuberculoză, toxoplasmoză cerebrală etc.).

Clasificarea CDC indică cel mai nefavorabil status imun şi clinic înregistrat în istoricul pacientului, şi nu se modifică odată cu îmbunătăţirea stării de sănătate sau cu creşterea valorii CD4 (de exemplu un pacient C3 nu va fi reclasificat ca B1 chiar dacă valoarea CD4 a crescut şi nu mai prezintă patologii definitorii SIDA).

Explorări paraclinice

Fiind vorba de o infecţie cronică, explorările paraclinice iau în considerare atât analize uzuale, cât şi investigaţii specifice infecţiei HIV.



După diagnosticare se efectuează o evaluare completă:

- analize uzuale (hemogramă, biochimie, profil lipidic etc.)
- radiografie pulmonară
- încărcătură virală
- număr de CD4
- profil de rezistenţă virală (deoarece există riscul infectării cu tulpini rezistente, transmise de la pacienţi poli-experimentaţi la tratament)
- infecţii cu aceeaşi cale de transmitere (sexuală/parenterală): serologii hepatite, sifilis etc.
- infecţii latente, cu risc de reactivare: toxoplasmoză, CMV, tuberculoză (IDR PPD) etc.
- la femei, examen ginecologic cu frotiu Babeş-Papanicolaou (pentru a evalua riscul de cancer cervical).

În absenţa complicaţiilor, evaluarea periodică presupune determinarea **încărcăturii virale** (prin PCR cantitativ) şi a numărului de celule **CD4.** Aceşti doi parametri sunt utili atât pentru stabilirea momentului optim pentru începerea tratamentului, cât şi pentru evaluarea răspunsului virusologic şi imunologic la tratament. În plus, este necesară evaluarea multidisciplinară pentru identificarea şi monitorizarea **comorbidităţilor** (afectare cardiovasculară, sindrom metabolic, afectare renală, osoasă, neurocognitivă etc.).

În prezenţa complicaţiilor, explorările paraclinice vor viza, în plus faţă de încărcătura virală şi CD4, probe şi teste specifice organului şi/sau sistemului afectat.

Diagnostic

Clasic, infecţia HIV este diagnosticată prin utilizarea unui test de screening şi a unui test de confirmare (testarea este însoţită de consiliere psihologică pre- şi post- testare). Iniţial se efectuează un test ELISA:

- dacă ELISA este pozitiv se efectuează test Western blot de confirmare
- dacă ELISA este negativ însă există suspiciune clinică sau epidemiologică de infecţie HIV recentă fie se efectuează încărcătura virală, fie se repetă testul ELISA după 6 luni.

Testele ELISA şi Western blot pot fi negative în primele luni (maxim 6 luni) de la contactul infectant, cât timp organismul nu a început încă să producă anticorpi (fereastră serologică), motiv pentru care o serologie HIV negativă trebuie repetată după 6 luni.

Diagnosticarea infecţiei HIV este extrem de importantă deoarece începerea unui tratament înainte de instalarea complicaţiilor (de exemplu a infecţiilor oportuniste) creşte speranţa de viaţă[6] şi scade rata de transmitere în populaţie a infecţiei. Din acest motiv, există programe de screening implementate atât în rândul populaţiei generale, cât şi în cadrul unor grupuri critice (precum femeile însărcinate) sau categorii considerate la risc: personal medical (expunere profesională), persoane cu comportament sexual la risc, pacienţi cu infecţii cu transmitere pe cale sexuală sau parenterală (se recomandă testarea pentru alte infecţii cu aceeaşi cale de transmitere) etc.

În cazul expunerii accidentale la produse potenţial contaminate (de exemplu în cazul personalului medical), se recomandă consultarea de urgenţă a infecţionistului. Acesta va determina riscul de transmitere a infecţiei în funcţie de produsul patologic considerat a fi contaminat, calea de inoculare (piele indemnă, mucoase, înţepare, tăiere



etc.) şi datele disponibile privind provenienţa produsului patologic. în cazurile cu potenţial înalt de infectare se poate recomanda începerea în primele 48 de ore a unei profilaxii pe bază de antiretrovirale, cu durată de 4 săptămâni.

Complicaţii

Fiind vorba despre o infecţie cronică, trebuie luate în discuţie comorbidităţile, atât infecţioase, cât şi non-infecţioase.

Replicarea virală persistentă în limfocitele CD4 duce la distrugerea acestora (atât de către virus, cât şi de către gazdă), organismul suplinind acest deficit prin trimiterea în periferie de limfocite noi. În momentul în care acest mecanism compensator este depăşit, se obiectivează scăderea valorii CD4 şi deteriorarea sistemului imun. Astfel, când valoarea CD4 scade sub 200 celule/mmc apare riscul de infecţii oportuniste precum: pneumocistoza pulmonară, toxoplasmoza cerebrală, meningită criptococică, retinită CMV, micobacterioze atipice diseminate etc.

Atunci când valoarea CD4 scade sub 200 celule/mmc se recomandă profilaxia infecţiilor oportuniste.

Evoluţia îndelungată a infecţiei HIV asociază un status pro-inflamator, ducând la inflamaţie cronică, asociată cu o îmbătrânire *(aging)* precoce a diferitelor sisteme şi aparate. Astfel, infecţia HIV asociază comorbidităţi non-infecţioase de tip cardiovascular, renal, cerebral, neurologic, endocrin, metabolic, psihiatric, gastrointestinal etc.

Infecţia HIV poate asocia şi comorbidităţi oncologice precum: sarcom Kaposi, limfom non-Hodgkin, limfom cerebral primitiv, displazie anală, cancer cervical (la femei) etc.

Tratament

Tratamentul infecţiei HIV constă în administrarea de medicamente antiretrovirale care acţionează în diferitele etape ale replicării virale:

- pătrunderea în celula-gazdă **(inhibitori de fuziune, antagonişti de receptori CCR5),**
- transcrierea materialului genetic viral **(inhibitori de revers transcriptază),**
- formarea proteinelor mature prin clivarea poliproteinelor **(inhibitori de protează),**
- integrarea ADN-ului proviral în materialul genetic al celulei-gazdă **(inhibitori de integrază).**

Tratamentul infecţiei HIV este întotdeauna **combinat** (bazat pe **asocieri medicamentoase),** administrându-se mai multe antiretrovirale, pentru a asigura blocarea mai multor mecanisme de replicare virală. În acest moment, nu se vorbeşte de un tratament curativ, scopul terapiei fiind unul dublu: obţinerea unei supresii virale susţinute (încărcătură virală nedetectabilă) şi a unui status imun bun (creşterea sau menţinerea ridicată a numărului de celule CD4).

Odată început, tratamentul trebuie continuat pe viaţă, deoarece întreruperea tratamentului duce la pierderea avantajelor obţinute în cursul terapiei (încărcătura virală creşte şi numărul de CD4 scade) şi este asociat totodată cu un risc crescut de dezvoltare a rezistenţei la medicamentele utilizate.

Astfel, este importantă totodată consilierea pacienţilor şi verificarea aderenţei la tratament deoarece o administrare necorespunzătoare a antiretroviralelor asociază un risc mare de dezvoltare a rezistenţei.



Momentul începerii tratamentului se stabileşte în funcţie de caracteristicile fiecărui pacient. Iniţial ghidurile recomandau începerea tratamentului în fazele târzii ale evoluţiei infecţiei, atunci când valoarea CD4 scădea foarte mult, raţiunea fiind evitarea efectelor adverse ale medicamentelor. În contextul dezvoltării de medicamente noi, cu toxicitate mult redusă, date recente arată că tratamentul antiretroviral poate fi început înainte ca valoarea CD4 să scadă foarte mult.

Schema de tratament este individualizată, iar răspunsul virusologic şi imunologic sunt evaluate prin determinarea periodică a încărcăturii virale şi a numărului de CD4. Schema de tratament poate fi revizuită în caz de eşec virusologic (încărcătură virală detectabilă sub tratament), eşec imunologic (scăderea CD4 sub tratament) sau din considerente de toxicitate medicamentoasă, tolerabilitate sau profil de reacţii adverse (de exemplu lipodistrofie, tulburări gastrointestinale etc.).

Atunci când se ia în calcul prescrierea de medicaţie concomitentă, fie pentru managementul reacţiilor adverse, fie pentru tratamentul comorbidităţilor, trebuie ţinut cont de schema de tratament antiretroviral, cu verificarea potenţialelor interacţiuni medicamentoase.

În absenţa tratamentului, speranţa de viaţă în infecţia HIV este mult redusă, mortalitatea fiind în principal pusă pe seama progresiei la stadiul SIDA şi a asocierii infecţiilor oportuniste. Sub tratament eficace speranţa de viaţă creşte, ajungând la valori similare cu ale populaţiei fără infecţie HIV[7].

La pacientele însărcinate, tratamentul antiretroviral trebuie început cât mai repede în sarcină, pentru a diminua riscul de transmitere maternofetală a infecţiei. Naşterea se va efectua prin cezariană, nou-născutul nu va fi alăptat la sân şi va primi profilaxie antiretrovirală.

În concluzie, infecţia HIV are o evoluţie cronică, progresie pe termen lung, şi este fatală în absenţa tratamentului specific. Managementul este unul specific, de boli infecţioase, pentru controlarea progresiei bolii, dar şi interdisciplinar, pentru prevenirea, evaluarea şi tratarea multiplelor comorbidităţi.

Bibliografie

1. CNLAS. Date statistice HIV/SIDA Romania 2013. 2013. (Accesat 2013, la adresa: http://www.cnlas.ro/images/doc/ l_decembrie2013 .pdf.)
2. Preston BD, Poiesz BJ, Loeb LA. Fidelity of HIV-1 reverse transcriptase. Science 1988;242:1168-71.
3. Maldarelli F, Kearney M, Palmer S et al. HIV populations are large and accumulate high genetic diversity in a nonlinear fashion. J Virol 2013;87:10313-23.
4. Saksena NK, Wang B, Zhou L, Soedjono M, Ho YS, Conceicao V. HIV reservoirs in vivo and new strategies for possible eradication of HIV from the reservoir sites. HIV AIDS (Auckl) 2010;2:103-22.
5. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep 1992;41:1-19.
6. Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. Curr Opin Infect Dis 2013;26:17-25.
7. Samji H, Cescon A, Hogg RS, et al. Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada. PLoS One 2013;8:e81355.



24. SEPSISUL ȘI ȘOCUL SEPTIC

Oana Săndulescu, Anca Streinu-Cercel

Sepsisul reprezintă răspunsul inflamator sistemic al organismului la o injurie infecţioasă, cu asocierea unei disfuncţii de organ. De-a lungul anilor, au existat multiple definiţii şi criterii de stabilire a diagnosticului de sepsis[1], însă definiţia actualizată în 2014 a sepsisului presupune: 1) infecţie, 2) sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS), şi 3) disfuncţie de organ (cu altă localizare în afară de sediul primar al infecţiei).

Epidemiologie

Epidemiologia sepsisului este în relaţie directă cu etiologia infecţioasă. Caracteristicile epidemiologice de tip sursă de infecţie, cale de transmitere şi populaţie receptivă sunt specifice pentru fiecare agent patogen în parte.

Sepsisul asociază morbiditate şi mortalitate semnificativă, cu precădere în absenţa unui tratament etiologic, sau după instalarea şocului septic.

Pentru sepsisul de etiologie bacteriană sau fungică, profilul de sensibilitate la antimicrobiene al agentului patogen poate fi diferit în funcţie de provenienţa tulpinii bacteriene, de exemplu: infecţie dobândită în comunitate, asociată îngrijirilor medicale, sau asociată mediului spitalicesc.

Etiologie

Sepsisul poate fi determinat de infecţii bacteriene, virale, fungice, parazitare etc. Pentru identificarea etiologiei şi pentru stabilirea unui tratament adecvat este importantă determinarea focarului (sau a focarelor) primar(e) de infecţie, de exemplu, infecţii intraabdominale, de tract urogenital, de tract respirator etc.

Instalarea sepsisului presupune stabilirea unei disfuncţii de organ la distanţă de focarul primar de infecţie (de exemplu insuficienţa respiratorie care complică o pneumonie, fără alte disfuncţii de organ, nu este clasificată drept sepsis).

În patogenia sepsisului a fost incriminată eliberarea de toxine bacteriene (de exemplu: lipopolizaharid, denumit şi endotoxină, sau exotoxinele stafilococice), acestea contribuind alături de alţi factori la activarea răspunsului inflamator sistemic al organismului. În situaţiile în care acest răspuns inflamator este ineficient, organismul nu reuşeşte să elimine infecţia prin mijloace proprii, şi sunt activate multiple căi de semnalizare, ce duc la un răspuns inflamator inadecvat în raport cu injuria bacteriană. Astfel, sunt eliberate citokine pro- şi anti-inflamatorii, diferite tipuri de mediatori, este activată cascada coagulării şi cea a fibrinolizei, cu posibila formare a microtrombozelor *in situ* sau cu instalarea coagulării intravasculare diseminate (CID).

În sepsis, patogenia disfuncţiei de organ pare să aibă un substrat biochimic mai degrabă decât unul organic, afectarea fiind de tip reversibil, însă cu un risc de mortalitate extrem de ridicat.

Manifestări clinice

Manifestările clinice depind de sediul focarului primar de infecţie, de prezenţa eventualelor focare secundare, de tipul şi severitatea disfuncţiei de organ, de instalarea



şocului septic, de caracteristicile pacientului (de exemplu, pacient vârstnic, cu comorbidităţi, existenţa unui fundal de imunodepresie, consum intravenos de droguri, pacient tarat) etc.

Explorări paraclinice

Explorările paraclinice iau în considerare atât analize uzuale, cât şi investigaţii specifice în vederea stabilirii etiologiei şi în vederea determinării tipului şi a severităţii disfuncţiei de organ.

Este importantă recoltarea probelor microbiologice pentru determinarea agentului etiologic, de exemplu: 3 seturi de hemoculturi recoltate în puseu febril, urocultură şi sumar de urină pentru identificarea unei infecţii urinare, examen coprocitologic şi coproculturi în caz de suspiciune de focar infecţios cu sediu digestiv, puncţie lombară în meningite, lavaj bronho-alveolar în pneumonii etc. Alegerea tipului de investigaţie este individualizată, în funcţie de întregul context epidemiologic, clinic şi paraclinic. Recoltarea probelor microbiologice se face ideal înainte de începerea tratamentului anti- microbian, însă fără a duce la o întârziere în instituirea tratamentului.

Totodată, este necesară evaluarea în dinamică a sistemelor şi organelor, prin evaluarea clearance-ului la creatinină, a cantităţii de urină emisă, a concentraţiei de protrombină, a funcţiei respiratorii şi cardiace, şi efectuarea de investigaţii precum: hemoleucogramă cu formulă leucocitară, biochimie serică şi urinară, coagulare, echilibru acido-bazic, markeri inflamatori de tip VSH, fibrinogen, proteina C reactivă etc.

Procalcitonina a fost mult timp considerată un marker pentru sepsis, putând fi utilizată inclusiv în discernerea între o etiologie virală şi una bacteriană a procesului infecţios. Determinarea lactatului seric poate fi utilă în evaluarea instalării şocului septic.

Investigaţiile imagistice pot fi utile în identificarea şi evaluarea focarului sau a focarelor infecţioase. Astfel, poate fi necesară efectuarea de ecografii, radiografii, sau investigaţii de tip tomografie computerizată sau imagistică prin rezonanţă magnetică, după caz.

Diagnostic

Definiţia actualizată în 2014 a sepsisului presupune: 1) infecţie, 2) sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS), şi 3) disfuncţie de organ (cu altă localizare în afară de sediul primar al infecţiei).

1) Infecţia este documentată prin metode specifice agentului etiologic, de exemplu efectuarea de frotiuri şi coloraţii specifice pentru evaluarea microscopică, efectuarea de culturi în vederea identificării microbiene, recoltarea de serologii specifice, identificare prin PCR etc.

2) SIRS este definit prin două sau mai multe dintre următoarele criterii:

- leucocitoză sau leucopenie;
- febră sau hipotermie;
- tahicardie (alură ventriculară >90/min);
- polipnee (frecvenţă respiratorie >20/min)[1].

3) Disfuncţia de organ (cu altă localizare în afară de sediul primar al infecţiei) este identificată prin criterii specifice fiecărui aparat şi sistem, de exemplu:

- oligo-anurie în insuficienţa renală;
- scăderea tensiunii arteriale sistolice <90 mmHg;
- scăderea concentraţiei de protrombină în insuficienţa hepatică;
- encefalopatie, obnubilare;



- insuficienţă respiratorie;
- acidoză metabolică în absenţa unei cauze specifice;
- trombocitopenie severă etc[2].

Şocul septic este definit ca sepsis plus hipotensiune refractară la administrarea intravenoasă de fluide[1].

Totodată, este importantă efectuarea diagnosticului diferenţial cu alte etiologii non-infecţioase de SIRS, ca de exemplu: status post-traumatic, pancreatită, tromboembolism pulmonar etc[2].

Complicaţii

Sepsisul în sine reprezintă o complicaţie a unui proces infecţios activ. Date fiind morbiditatea şi mortalitatea asociate sepsisului, este importantă determinarea instalării disfuncţiei de organ şi monitorizarea în dinamică a progresiei sau regresiei disfuncţiei de organ sub tratament. Este deosebit de importantă începerea promptă a unui tratament antimicrobian adecvat, studiile arătând că mortalitatea asociată candidemiei cu şoc septic creşte cu 7,6% cu fiecare oră până la iniţierea unui tratament etiologic[3].

Complicaţiile care pot surveni diferă în funcţie de factori precum: localizarea focarului primar de infecţie, tipul şi severitatea disfuncţiei de organ etc. De exemplu, în sepsisul cu punct de plecare pneumonic poate apărea insuficienţa respiratorie cu necesitatea instituirii ventilaţiei mecanice. La pacienţii cu valvulopatie există riscul de însămânţare bacteriană în cursul bacteriemiei, cu determinarea secundară a unei endocardite infecţioase.

În contextul activării cascadei coagulării şi a fibrinolizei, poate apărea coagulare intravasculară diseminată. În caz de instabilitate hemodinamică, perfuzia tisulară poate fi afectată, determinând necroză tisulară periferică sau ducând la instalarea sindromului de disfuncţie multiplă de organ (MSOF sau MODS), cu mortalitate crescută.

Complicaţiile pot apărea la nivelul oricărui aparat sau sistem, incluzând: sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS); scăderea fracţiei de ejecţie cardiacă, cu cardiodilatare compensatorie; insuficienţă suprarenaliană; retenţie azotată, proteinurie sau necroză tubulară acută; dezechilibre metabolice de tip hiperglicemie, acidoză; coagulopatie; complicaţii neurologice; insuficienţă corticosteroidiană asociată patologiilor cu status critic (CIRCI) etc.

În contextul unui status de imunodepresie, complicaţiile pot include reactivări de infecţii virale, de exemplu: herpes simplex, virus varicelo-zosterian, citomegalovirus etc.

Tratament

În sepsis, este extrem de importantă începerea *tratamentului etiologic* în cel mai scurt timp, de preferat în prima oră de la prezentarea pacientului la spital[2]. În funcţie de etiologia suspectată, se poate institui tratament antimicrobian cu spectru larg, cu administrare intravenoasă, eventual prin asocieri antibiotice sau de antifungice. Cei "4D" ai terapiei antimicrobiene iau în calcul:

- *right Drug* (antibioticul corect);
- *right Dose* (doza corectă - important de apreciat în contextul potenţialei coexistenţe a unei insuficienţe renale sau hepatice);
- *right Duration* (durata corectă);
- *De-escalation* (dezescaladarea terapiei de spectru larg la terapie ţintită, după identificarea agentului patogen şi stabilirea profilului său de sensibilitate la antibiotice)[4].



În stabilirea tratamentului antibiotic sau antifungic trebuie luate în calcul antecedentele medicale, chirurgicale şi infecţioase ale pacientului, stabilirea scorului Carmeli pentru evaluarea potenţialului risc de infecţie cu tulpini bacteriene multi-rezistente, cunoaşterea profilului local de susceptibilitate la antimicrobiene a germenilor, stabilirea provenienţei infecţiei, din comunitate, asociată îngrijirilor medicale, sau asociată mediului spitalicesc[5].

Administrarea de antifungice trebuie iniţiată de urgenţă la toţi pacienţii la care este suspectată o etiologie fungică a sepsisului sau o suprainfecţie fungică, însă trebuie începută totodată la pacienţii cu neutropenie prelungită >5 zile, la pacienţii cu cateter venos central, la pacienţii cu internare prelungită în secţiile de terapie intensivă, sau la pacienţii care nu prezintă evoluţie favorabilă sub scheme antimicrobiene de spectru larg care acoperă atât coci Gram-pozitivi, cât şi bacili Gram-negativi cu potenţială rezistenţă etc[2].

Reevaluarea schemei de tratament se va face zilnic[2], sau de fiecare dată când se obţin informaţii noi privind etiologia sau evoluţia procesului infecţios.

Un element deosebit de important este identificarea tuturor focarelor de infecţie, atât a focarului primar, cât şi a celor secundare sau oculte, pentru a putea asigura sterilizarea acestora prin manevre specifice, după caz: alegerea unui agent antimicrobian cu penetrabilitate bună la nivel tisular; tratamentul chirurgical al abceselor prin incizie, evacuare, lavaj, drenaj şi eventual meşaj; extragerea cateterelor venoase sau arteriale, cu efectuarea de culturi din vârful de cateter şi inserarea unui nou cateter, într-o nouă locaţie, sub tratament antimicrobian.

Tratamentul patogenic vizează cuparea mecanismelor răspunsului inflamator sistemic, de exemplu prin administrarea de corticosteroizi, de antipiretice etc., după caz. Este extrem de importantă asigurarea suportului hemodinamic, respirator şi metabolic. În şocul septic trebuie avută în vedere re-echilibrarea hidrovolemică, terapia vasopre- soare, sau administrarea de agenţi inotropi pozitivi, după caz. La pacienţii cu hipotensiune arterială refractară la umplerea volemică poate fi necesară contrabalansarea eventualei insuficienţe corticosteroidiene (CIRCI) prin administrarea de corticosteroizi pe termen mediu (5-7 zile), cu scăderea progresivă a dozelor odată cu restabilirea funcţiei endogene.

Pentru corectarea coagulopatiilor poate fi administrată plasmă proaspătă congelată, iar în caz de status protrombotic sau pentru pacienţii imobilizaţi pe termen mediu sau lung, poate fi începută o anticoagulare profilactică. Pentru suplinirea funcţiei renale poate fi luată în calcul începerea unui program de dializă.

Tratamentul simptomatic este de asemenea individualizat, putând viza terapia durerii sau a altor simptome prezente.

Tratamentul igieno-dietetic ia în calcul prevenirea escarelor, prevenirea transmiterii infecţiei prin menţinerea unei igiene stricte şi prin respectarea măsurilor universale de protecţie etc. Totodată, este importantă asigurarea suportului nutritiv pentru a contrabalansa statusul hipercatabolic, de preferat prin nutriţie enterală mai degrabă decât parenterală, în cazurile în care este posibil.

În concluzie, sepsisul este răspunsul inflamator sistemic al organismului, cu disfuncţie de organ cu altă localizare în afară de sediul primar al infecţiei, la o injurie infecţioasă. Sepsisul şi şocul septic asociază morbiditate şi mortalitate importantă, fiind



necesară luarea în cel mai scurt timp a tuturor măsurilor pentru stabilirea etiologiei, astfel încât un tratament cu antimicrobiene de spectru larg să poată fi început în prima oră de la prezentarea pacientului. Este totodată importantă asigurarea suportului hemodinamic, respirator şi metabolic, cu corectarea deficitelor asociate disfuncţiei de organ.

Bibliografie

1. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. Lancet 2005;365:63-78.
2. Kasper D, Fauci A, eds. Harrison's Infectious Diseases, Second Edition. New York: McGraw-Hill Education 2013.
3. Kumar A, Skrobik I, Guzman J, Lapinsky S, Laupland K. CATSS Database Research Group (2007) The high mortality of Candida septic shock is explained by excessive delays in initiation of antifungal therapy. Poster K-2174. In: 47th ICAAC. Chicago, IL, USA 2007.
4. Joseph J, Rodvold KA. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. Expert Opin Pharmacother 2008;9:561-75.
5. Neviere R. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Definitions, epidemiology, and prognosis. In: Post T, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate 2014.



CAPITOLUL VIII - NEFROLOGIE

25. BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Gabriel Mircescu

Date generale

Definiţie - cadru nosologic

Boala cronică de rinichi (BCR) este definită de anomalii ale structurii sau funcţiei rinichiului care au o durată mai mare de 3 luni şi inluenţează starea de sănătate (tabelul 25.1)[1, 2].

Tabelul 25.1. Criteriile de diagnostic al BCR (oricare cu o durată mai mare de 3 luni)[2i]

a) Indicatori ai lezării rinichiului
- Albuminurie >30 mg/zi (proteinurie >150 mg/zi)
- Anomalii ale sedimentului urinar (hematurie, cilindri hematici etc.)
- Anomalii electrolitice, acido-bazice sau metabolice datorate disfuncţiilor tubilor renali
- Leziuni histologice ale rinichiului (biopsie renală)
- Leziuni structurale ale rinichiului diagnosticate prin examene imagistice
- Transplant renal
b) Rata filtrării glomerulare mai mică de 60 ml/min/1,73 m^2

Boala cronică de rinichi trebuie privită ca un **sindrom** care reuneşte manifestările clinice şi de laborator ale bolilor rinichiului cu cele ale insuficienţei renale cronice (figura 25.1)[3].

Epidemiologie

Prevalenţa Bolii cronice de rinichi evaluată pentru prima dată în SUA a fost iniţial considerată surprinzător de mare (11%)[4, 5], însă prevalenţe asemănătoare au fost găsite şi în Australia (16%)[6], China (13%)[7] şi România (7,3%)[8]. Mai mult, riscul de a dezvolta BCR stadiul 3a+ în cursul vieţii în populaţia SUA este de 59%[9], comparativ cu 38% pentru evenimente cardio-vasculare aterosclerotice (la persoanele cu doi factori majori de risc)[10] şi de 45% (bărbaţi), respectiv 38% (femei)[11]. De aceea, BCR a devenit o problemă de sănătate publică, alături de diabetul zaharat şi bolile cardio-vasculare.



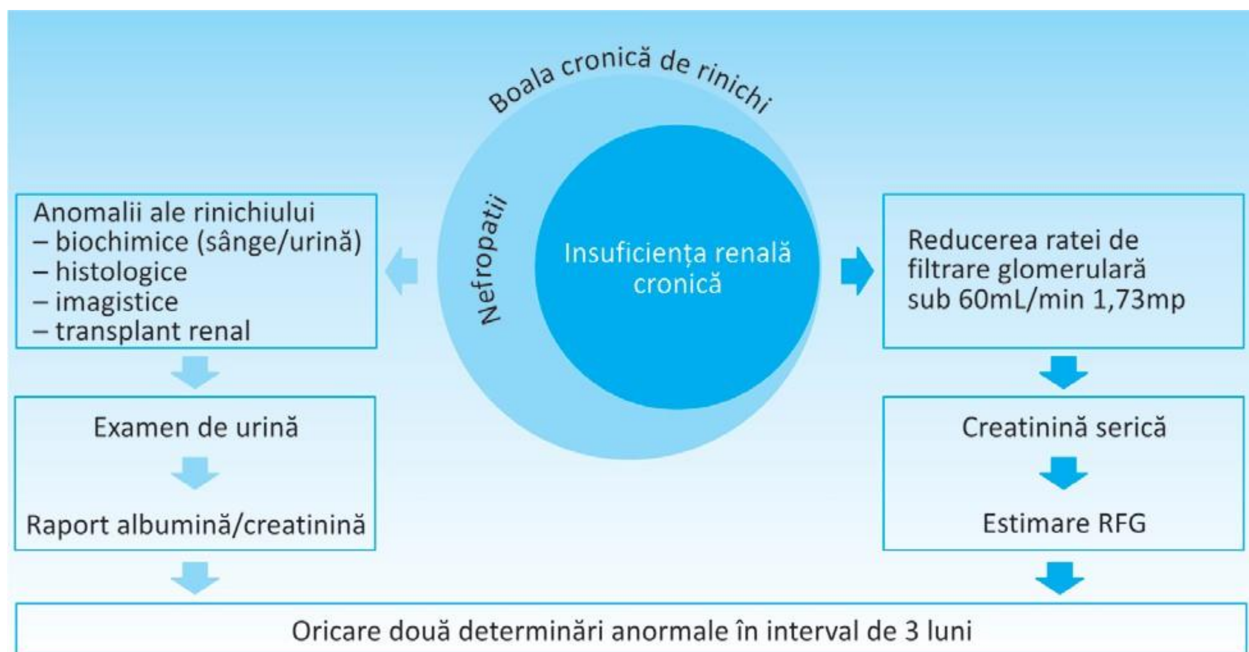


Figura 25.1. Boala cronică de rinichi[3].

Studiile epidemiologice au stabilit asocieri ale BCR cu o serie de condiţii care definesc populaţia la risc de a dezvolta Boală cronică de rinichi (tabelul 25.2).

Tabelul 25.2. Condiţii asociate unui risc crescut de Boală cronică de rinichi

• Diabet zaharat
• HTA
• Boli cardio-vasculare
• Boli sistemice care pot afecta rinichiul (de exemplu, lupus eritematos sistemic)
• Boli structurale ale rinichiului, litiaza, hipertrofia de prostată
• Antecedente de injurie acută a rinichiului
• Greutate sub 2,5 kg la naştere
• Rude de gradul I în tratament substitutiv renal sau cu boli ereditare ale rinichiului
• Expunere cronică la nefrotoxice (plumb, siliciu, solvenţi organici, benzină şi derivaţi, unele medicamente: antiinflamatoare nesteroidiene, ciclosporină, săruri de litiu)
În absenţa vreuneia dintre condiţiile de mai sus, vârsta şi obezitatea nu sunt factori de risc pentru BCR.

Substratul bolii cronice de rinichi

Conform definiţiei, Boala cronică de rinichi include toate afecţiunile, primare sau secundare, ale rinichiului. În populaţia generală numai 12% dintre pacienţii cu BCR au afecţiuni nefrologice propriu-zise (glomerulopatii, nefropatii tubulo-interstiţiale sau ereditare etc.), în timp ce 50% au diabet zaharat şi 27% boli vasculare (atero- sau arterioscleroză, eventual determinate de HTA) (figura 25.2)[12]. Cum majoritatea pacienţilor cu BCR provine din afara practicii nefrologice, îngrijirea şi mai ales depistarea lor în stadii incipiente presupune colaborare medicală interdisciplinară (vezi Modele de îngrijire a Bolii cronice de rinichi).



Diagnosticul Bolii cronice de rinichi Diagnosticul pozitiv

Presupune demonstrarea prezenţei indicatorilor de leziune a rinichiului şi/sau a reducerii eRFG sub 60 ml/min/1,73 m^2 şi al caracterului lor cronic,

a) Indicatorii leziunilor rinichiului

Leziunile rinichiului precedă reducerea ratei de filtrare estimată (eRFG), dar confirmarea lor poate fi obţinută exclusiv prin **biopsie renală,** utilizată însă numai într-o minoritate din cazuri. De aceea, în practică, sunt folosiţi curent indicatori ai leziunilor rinichiului (tabelul 25.3).

Tabelul 25.3. Indicatori ai leziunilor rinchiului[2]

Indicator	**Comentarii/Semnificaţie clinică**
Albuminuria >30 mg/24 zi (Proteinurie peste 150 mg/zi)	• Leziunea rinichiului
Anomalii ale sedimentului urinar	• Hematurie microscopică cu hematii dismorfe/glomerulopatie • Cilindri hematici/glomerulonefrite proliferative • Cilindri leucocitari/pielonefrite sau alte nefropatii interstiţiale • Alţi cilindri (epiteliali, granuloşi, ceroşi)/nefropatii diverse (nespecifici) • Corpi grăsoşi/proteinurie nefrotică (glomerulopatie)
Anomalii hidro-electrolitice, acido-bazice şi metabolice datorate leziunilor tubilor renali	• Acidoză sistemică cu urini alcaline/Acidoză tubulară renală • Poliurie, polidipsie normoglicemică/Diabet insipid nefrogen • Aminoacidurie glicozurie, acidoză tubulară/sindrom Fanconi • Hipokaliemie, hiperkaliurie; alcaloză metabolică şi pierdere urinară de magneziu/sindrom Bartter (Gitelman) • Cistinurie
Leziuni ale rinichiului la examenul histopatologic	• Presupune biopsie renală
Leziuni structurale ale rinichiului evidenţiate prin explorări imagistice	• Polichistoza renală • Displaziile renale chistice • Hidronefroza • Cicatrice corticale sau asociate infarctului renal, pielonefritei şi/sau refluxului vezico-ureteral • Tumori renale sau infiltrarea difuză a parenchimului renal • Ambii rinichi mici hiperecogeni (stadiu evolutiv final în majoritatea nefropatiilor) • Stenoza arterelor renale
Transplant renal	-

Albuminuria este un semn precoce al glomerulopatiilor. Este componenta principală a proteinuriei în majoritatea bolilor rinichiului, iar creşterea ei peste 30 mg/zi a fost asociată cu mărirea riscului renal, de mortalitate/morbiditate generală, cât şi cardio-vasculară. De aceea, în prezent este recomandată utilizarea albuminuriei şi nu a proteinuriei ca indicator principal al leziunilor rinichiului, cu un prag arbitrar stabilit la 30 mg/zi[2].

Albuminuria poate fi măsurată în urina spontan emisă (de preferinţă în prima urină de dimineaţă) - fie semicantitativ cu bandeletă reactivă *(dipstick),* fie cantitativ



(mg albumină/g creatinină urinară; raport albumină/creatinină urinară - RAC) - sau în urina colectată într-o perioadă determinată de timp, de regulă 24 ore (mg albumină/24 ore). Testele cu bandeleta indicatoare sunt mai puţin precise decât metodele de dozare, dar pot fi utilizate pentru triaj. Deoarece eliminarea urinară a creatininei este constantă în 24 ore, raportul dintre albumină şi creatinină în urina spontan emisă corectează variaţia concentrării urinii. Este un indicator bun al pierderii urinare de proteine şi poate fi utilizată pentru triaj sau monitorizare. însă, trebuie confirmată prin măsurarea albuminuriei în urina colectată într-un interval determinat de timp[2]. Mai mult, deoarece creşterea albuminuriei poate fi observată fără să existe leziuni ale rinichiului, este necesară confirmarea albuminuriei prin repetarea testării după 2-4 săptămâni.

Analiza relaţiei dintre riscul renal, cel de mortalitate/morbiditate cardio-vasculară şi generală şi albuminurie a permis definirea a trei categorii de risc în funcţie de nivelul albuminuriei[2] (tabelul 25.4).

Proteinuria mai mare de 150 mg/zi (+1) poate semnifica, de asemenea, lezarea rinichiului şi deoarece este încă mult utilizată în practică, categoriile de risc pot fi stabilite şi în funcţie de aceasta (tabelul 25.4).

Tabelul 25.4. Categoriile de risc în Boala cronică de rinichi în funcţie de albuminurie[2]

Categoria	**Bandeletă indicatoare**	**Albuminurie**		**Proteinurie**	
		Raport albumină/creatinină în urină emisă spontan	Eliminare în urina din 24 ore	Raport proteine/creatinină în urina spontan emisă	Eliminare în urina din 24 ore
A1	Absent - urme	<30 mg/g	<30 mg/24 ore	<15 mg/g	<150 mg/24 ore
A2	Urme - 1+	30-300 mg/g	30-300 mg/24 ore	15-50 mg/g	150-500 mg/24 ore
A3	>1 +	>300 mg/g	>300 mg/24 ore	>50 mg/g	>500 mg/24 ore

b) Reducerea ratei filtratului glomerular

Indică, atunci când este persistentă mai mult de 3 luni sub 60 ml/min, insuficienţa renală.

Determinarea directă a ratei de filtrare glomerulară se face prin măsurarea *clearance*-ului unor substanţe, endo- sau exogene, eliminate numai prin filtrare glomerulară. *Clearance*-ul inulinei este „etalonul de aur”, dar utilitatea sa clinică este redusă din cauza tehnicii laborioase. De aceea, este folosit curent *clearnce*-ul creatininei endogene, a cărui utilizare se bazează pe faptul că producţia endogenă a creatininei este constantă şi că eliminarea sa face o rată constantă predominant prin filtrare glomerulară. Însă, dozarea creatininei este grevată de imprecizie analitică, o parte a creatininei este eliminată şi prin secreţie tubulară, iar producţia endogenă de creatinină depinde de masa musculară (la persoanele cu masă musculară mare RFG este subestimată, iar la cele cu masă musculară mică - vârstnici, femei - supraestimată).

Estimarea ratei de filtrare glomerulară (eRFG) este recomandată în prezent pentru evaluarea funcţiei renale, plecând de la *creatinină serică,* vârstă, sex şi etnie, variabile care sunt introduse în formulele CKD EPI 2012 (http://ckd-epi.com) sau MDRD cu patru variabile (http://MDRD.com). Această metodă are limite impuse atât de de precizia analitică a măsurării creatininei, cât şi de aproximarea realizată de formula



utilizată. Laboratoarele au obligaţia de a raporta rata estimată a filtrării glomerulare (eRFG) atunci când deter-mină creatinina serică (Kidney Disease Improving Global Outcomes - *KDIGO,* 2012). *Cistatina C* este un polipeptid cu masă moleculară mică (13kDa), produs de toate celulele nucleate şi eliminat aproape exclusiv prin filtrare glomerulară. Nivelurile ei serice par mai puţin dependente de vârstă, sex şi etnie decât cele ale creatininei şi mai mult de masa adipoasă[13-15]. Estimarea RFG bazată pe cistatina C serică (sau pe combinaţia cistatină C - creatinină) este indicată atunci când filtrarea glomerulară are valori de graniţă la esti-marea bazată numai pe creatinina serică şi nu există indicatori de leziune a rinichiului[2].

Studiile epidemiologice au demonstrat asocierea dintre riscul renal, al complicaţiilor BCR şi al morbidităţii/mortalităţii, cardio-vasculare şi generale, şi nivelul eRFG de la valori mai mici de 60 ml/min şi au permis definirea categoriilor de risc (G1-G5) în funcţie de eRFG (tabelul 25.5).

Tabelul 25.5. Stadiile Bolii cronice de rinichi (modificat după KDIGO[2])

Stadiul	**eRFG** (ml/min/1,73 m^2)	**Descriere**	**Manifestări clinice**
G1	>90	Normal crescut	Boala renală primară HTA (18% - mai frecvent decât în populaţia generală)
G2	60-89	Puţin scăzut	Boala renală primară HTA (41% - mai frecvent decât în populaţia generală)
G3a	45-59	Puţin până la moderat scăzut	Boala renală primară HTA (60-70%) HVS Hiperlipoproteinemie Retenţie azotată (±) Anemie (12%) Alterări ale metabolismului mineral (±)
G3b	30-44	Moderat până la sever scăzut	Boala renală primară HTA (78%) HVS Hiperlipoproteinemie Retenţie azotată Anemie (23%) Alterări ale metabolismului mineral Retenţie sare şi apă (±) Hiperkaliemie (±) Acidoză (9%)
G4	15-29	Sever scăzut	Boala renală primară (±) HTA (82%) HVS Hiperlipoproteinemie Retenţie azotată Anemie (52%) Alterări ale metabolismului mineral Retenţie sare şi apă Hiperkaliemie Acidoză (18%) Malnutriţie (10%)



Tabelul 25.5. ***(continuare)***

Stadiul	**eRFG** (ml/min/1,73 m^2)	**Descriere**	**Manifestări clinice**
G5	<15	Decompensat (se adaugă D dacă este necesară dializa)	Boala renală primară (±) HTA (>80%) HVS Hiperlipoproteinemie Retenţie azotată Anemie (60-70%) Alterări ale metabolismului mineral Retenţie sare şi apă Hiperpotasemie Acidoză (32%) Malnutriţie (10%) Eventual, leziuni viscerale uremice (pericardită, gastro-entero-colită, polineuropatie, encefalopatie)
HVS - hipertrofie ventriculară stângă			

c) Caracterul cronic

Evidenţierea evoluţiei cronice este necesară pentru diferenţierea BCR de injuria acută a rinichiului, respectiv de bolile renale acute. Este definită de persistenţa mai mult de 3 luni a indicatorilor de leziune a rinichiului sau a reducerii eRFG sub 60 ml/min.

Dacă cronicitatea nu poate fi documentată de istoricul investigaţiilor anterioare, este necesară repetarea investigaţiilor într-un interval de 3 luni.

d) Triajul în Boala cronică de rinichi

Testele de triaj pentru BCR sunt eRFG şi proteinuria. Deoarece prevalenţa BCR nu este foarte mare, raportul cost/eficienţă al depistării active în populaţia generală este prea mare pentru a justifica testarea de rutină (în populaţia generală, trebuie investigate 20.000 de persoane pentru a preveni dializa într-un caz)[16]. De aceea, triajul trebuie adresat populaţiei cu risc de BCR (vezi tabelul 25.2) şi urmat de intervenţie terapeutică[17].

Pentru confirmarea BCR sunt necesare trei determinări anormale ale eRFG şi RAC într-un interval de 3 luni. Repetarea determinărilor permite şi diagnosticul injuriei acute a rinichiului în cazul eRFG şi excluderea variaţiilor ocazionale în cazul RAC (figura 25.2).

Reducerea ratei de filtrare glomerulară interacţionează cu creşterea proteinuriei pentru a mări riscul. Analiza acestei interacţiuni a condus la definirea categoriilor de risc renal (iniţierea tratamentului substitutiv renal), de morbiditate/mortalitate cardiovasculară şi generală (tabelul 25.6).

Cum şi cauza Bolii cronice de rinichi - nefropatia subiacentă - poate influenţa prognosticul, în îngrijirea pacienţilor, deciziile trebuie fundamentate pe cauza Bolii cronice de rinichi, nivelul ratei filtrării glomerulare şi cel al albuminuriei *[KDIGO CKD]*.

Evaluarea progresiei Bolii cronice de rinichi

Odată instalată, Boala cronică de rinichi are o evoluţie progresivă stadială. Modificările histopatologice ale rinichiului le precedă de obicei pe cele funcţionale. Reversibilitatea este redusă, depinde de natura bolii renale primare şi scade pe măsura



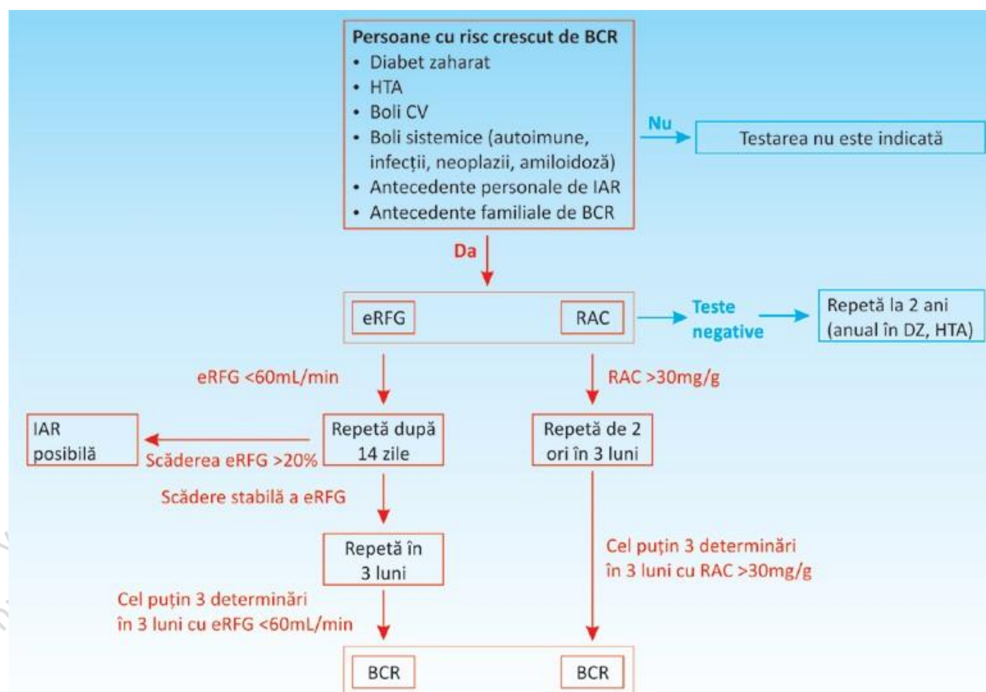


Figura 25.2. Triajul pentru Boala cronică de rinichi. BCR - Boală cronică de rinichi; CV - cardio-vas- cular; DZ - diabet zaharat; HTA - hipertensiune arterială; IAR - Injurie acută a rinichiului; RAC - raport albumină/creatinină urinare; eRFG - rata estimată a filtrării glomerulare (după CARI) http://www.cari.org.au/CKD_early_CKD/Screening_CKD.pdf).

Tabelul 25.6. Categoriile de risc în funcţie de albuminurie şi eRFG în Boala cronică de rinichi[2]

Categorii risc în Boala cronică de rinichi (KDIGO, 2012)			**Categorii albuminurie**		
			Al	**A2**	**A3**
			<30 mg/g*	30-299 mg/g	>300 mg/g
			absentă - urme**	urme - 1+	>1 +
Categorii eRFG (ml/min 1,73 m²)	**G1**	>90	**12**	**12**	**6**
	G 2	60-89	**12**	**12**	**6**
	G3a	45-59	**12**	**6**	**4**
	G3b	30-44	**6**	**4**	**4**
	G4	29-15	**4**	**4**	**<3**
	G5	<15	**<3**	**<3**	**<3**
Risc minim					
Risc mic					
Risc mediu					
Risc mare					
Risc foarte mare					
Cifrele din tabel indică intervalul de monitorizare în luni * Raport albumină/creatinină în urină (mg/g) ♦♦Albuminurie determinată cu bandeleta indicatoare					



progresiei. Complicaţiile (cardio-vasculare, endocrine şi metabolice) se amplifică şi sunt mai frecvente cu creşterea stadiului. Caracterul progresiv şi stadial permite, în general, anticiparea evoluţiei şi planificarea îngrijirilor în raport cu stadiul (figura 25.3)[2].

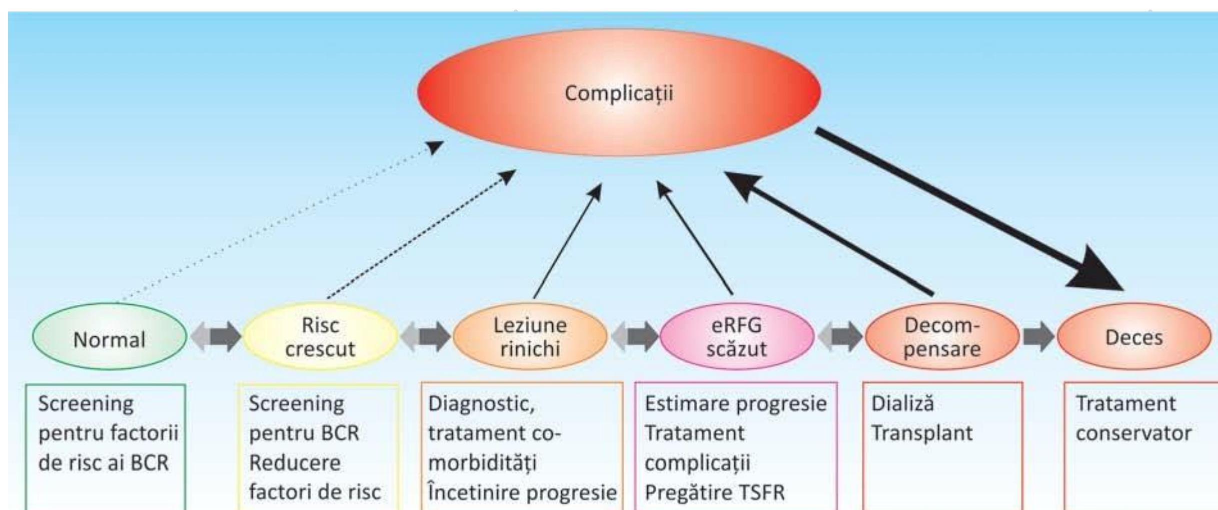


Figura 25.3. Model al Bolii cronice de rinichi, descriind evoluţia progresivă şi stadială a BCR, ca şi obiectivele programului de îngrijire. Săgeţile orizontale descriu evoluţia progresivă (cele orientate spre stânga reflectă reversibilitatea). Riscul complicaţiilor cardio-vasculare şi generale creşte progresiv cu stadiul. TSFR - tratament de substituţie a funcţiilor renale[2].

Reducerea iniţială a numărului de nefroni funcţionali realizată de boala renală primară impune mai întâi activarea masei nefronale „de rezervă", apoi hipertrofia nefronilor restanţi şi ulterior hiperperfuzia, hipertensiunea intraglomerulară şi hiperfiltrarea - antrenând şi creşterea proteinuriei - în fiecare dintre nefronii rămaşi intacţi.

Aceste mecanisme compensatorii asigură excreţia atunci când numărul de nefroni este redus, însă, hipertensiunea intraglomerulară, hiperfiltrare şi proteinuria crescută generează glomeruloscleroză, care reduce în timp numărul nefronilor funcţionali. Procesul este reiterat la fiecare reducere a numărului de nefroni funcţionali şi determină distrugerea progresivă de noi nefroni. Leziunile glomerulare determină şi fibroză interstiţială, astfel încât pierderea de masă funcţională renală este globală. De remacat că progresia continuă, fără ca intervenţia bolii renale primare să mai fie necesară dacă numărul nefronilor afectaţi iniţial a fost suficient de mare[18]. Deşi nu sunt cunoscuţi toţi mediatorii, în centrul mecanismelor compensatorii se află sistemul renină-angio- tensină-aldosteron (SRAA), responsabil nu numai de hipertensiunea intraglomerulară cu hiperfiltrare şi creşterea proteinuriei, dar şi de fibroza glomerulară şi interstiţială. Ca urmare, SRAA este ţinta principală a tratamentului de reducere a progresiei BCR[19].

Principalii determinanţi ai progresiei sunt boala renală primară, albuminuria, eRFG la momentul diagnosticului şi presiunea arterială.

Progresia BCR este evaluată folosind dinamica valorilor eRFG determinate la vizitele de monitorizare stabilite conform categoriei de risc (vezi tabelul 25.6). Pentru evaluare, sunt necesare cel puţin trei determinări într-un interval de 12-24 luni. Rezultatele sunt exprimate fie ca schimbarea stadiului BCR, fie ca variaţia valorii absolute



a eRFG (ml/min pe an) sau ca procent din valoarea iniţială a eRFG (procente pe an). Un declin al eRFG de 1 ml/min pe an este acceptat ca „fiziologic” la persoanele peste 50 ani, ca şi reducerile cu mai puţin de 1-5% pe an. Progresia este indicată de trecerea într-un stadiu superior asociată cu reducerea cu mai mult de 25% faţă de valoarea iniţială a eRFG, iar progresia rapidă (accelerată) de scăderea eRFG cu mai mult de 5 ml/min pe an.

Tabelul 25.7. Obiective ale tratamentului de prevenire a progresiei Bolii cronice de rinichi

Parametru	**Obiectiv**			
Declinul eRFG	Cât mai aproape de -1 ml/min an			
PA*	**RAC** Diabetic Non-diabetic**	**A1 (<30 mg/g Cr) <140/90 <140/90**	**A2 (30-300 mg/g Cr) <130/80 <130/80**	**A3 (>300 mg/g Cr) <130/80 <130/80**
Proteinurie	<0,3 g/g Cr			

** RAC - raport albumină/creatinină urinară (Cr) sau proteinuria echivalentă;
* Iniţierea tratamentului se face atunci când valorile sunt **persistent** mai mari, iar evaluarea rezultatelor se bazează pe valori **persistent** mai mici decât cele înscrise în tabel. Valori sub **140/90** mmHg nu sunt indicate celor cu vârste peste **70** de ani[2].

Determinarea progresiei este importantă pentru planificarea îngrijirilor, evaluarea rezultatelor terapiei (vezi **Prevenirea progresiei BCR)** şi pentru identificarea pacienţilor cu progresie accelerată (care având un risc renal de 10 ori mai mare trebuie trimişi pentru evaluare nefrologică) şi a celor care dezvoltă injurie acută a rinichiului.

Prevenirea progresiei Bolii cronice de rinichi

Scopul tratamentului este reducerea declinului eRFG cât mai aproape de - 1 mL/min pe an. Poate fi atins prin controlul hipertensiunii presiunii arteriale şi al proteinuriei. Există indicii că atingerea simultană a acestor obiective multiplică eficienţa intervenţiei[20-22]. De aceea, tratamentul trebuie să fie condus pentru a controla simultan HTA şi proteinuria, conform indicaţiilor din tabelul 25.7.

Însă, obiectivele tratamentului trebuie individualizate în fiecare caz, deoarece sunt încă imprecis definite existând relativ puţine studii controlate adresate efectului diferitelor mijloace terapeutice asupra progresiei BCR. În plus, obiectivele şi mijloacele terapeutice pot varia în funcţie de boala renală primară, de nivelul eRFG, de vârsta biologică a pacienţilor şi de co-morbidităţi. De aceea, cel puţin aceşti factori trebuie luaţi în considerare atunci când sunt stabilite obiectivele şi mijloacele terapeutice într-un anume caz.

Tratamentul trebuie început cât mai precoce şi continuat şi după iniţierea tratamentului substitutiv renal pentru limitarea riscului cardio-vascular. Deoarece reducerea declinului funcţional renal sub tratament pare a fi chiar mai mare la pacienţii eRFG mic (sub 30 ml/min) la iniţierea terapiei[23], o eRFG redusă nu constituie o contraindicaţie pentru iniţierea măsurilor de prevenţie a progresiei BCR.

Dieta şi modificarea stilului de viaţă

Sunt componente fundamentale ale intervenţiei de reducerea progresiei BCR (tabelul 25.8).



Tabelul 25.8. Modificarea stilului de viaţă în Boala cronică de rinichi

Dieta
- Aportul de sare: <6 g/zi
- Aportul de energie: 35 kcal/kg zi şi 30-35 kcal/kg zi, la pacienţi sub şi peste 60 de ani (25% din lipide)
- Aportul de proteine: 1 g/kg zi pentru eRFG >30 ml/min şi 0,6-0,75 g/kg zi pentru eRFG <30 ml/min
Controlul masei corporale: Indice de masă corporală 20-25 kg/m^2
Activitate fizică: mers pe jos 30 minute/zi, 5 zile/săptămână

Reducerea *aportului de sare* scade presiunea arterială (PA) sistemică şi intraglomerulară, rezultând un control mai bun al HTA, diminuarea proteinuriei cu aproape 20%[24] şi potenţarea acţiunii inhibitorilor SRAA[25]. De aceea, este recomandată reducerea aportului de sare sub 6 g/zi (echivalentul a 100 mmoli sau 2,4 g sodiu/zi), dacă nu sunt contraindicaţii (nefrită care pierde sare)[2]. Sarea adăugată la prepararea alimentelor reprezintă numai 20% din aportul zilnic de sare, restul provine din sarea constitutivă a alimentelor şi din „amelioratorii de gust"[1]. De aceea, cât şi din cauza aderenţei problematice la dietele fără sare, este necesară consiliere dietetică.

Aportul de energie este analog celui recomandat populaţiei generale: 35 kcal/kg zi la pacienţi sub 60 de ani şi de 30-35 kcal/kg zi la cei peste, dar trebuie adaptat în funcţie de starea de nutriţie şi co-morbidităţi (diabet zaharat, obezitate)[26].

Aportul excesiv de proteine creşte presiunea intraglomerulară şi proteinuria, este o sursă de fosfaţi (contribuie la acidoză şi la accentuarea tulburărilor metabolismului mineral) şi de produşi de catabolism care scad apetitul şi cresc degradarea proteinelor din muşchi[2]. Cu toate acestea, rolul restricţiei proteice în limitarea progresiei BCR este controversat. Când eRFG este mai mare de 30 ml/min, aportul de proteine recomandat este de 1 g/kg pe zi, pentru a fi redus la 0,7 5-0,6 g/kg pe zi când eRFG scade sub 30 ml/min. Deoarece şi natura proteinelor contează, dietele vegetariene suplimentate cu cetoanalogi ai aminoacizilor esenţiali pot fi avantajoase[27, 28].

Controlul masei corporale; asocierea dintre progresia BCR şi obezitate este incertă în absenţa diabetului zaharat şi a hipertensiunii arteriale, dar scăderea în greutate a determinat reducerea presiunii arteriale şi a proteinuriei, anulând hiperfiltrarea şi prevenind scăderea eRFG[29, 30]. De aceea, pacienţilor cu BCR obezi le sunt recomandate programe de control al greutăţii, incluzînd componente educaţionale, de exerciţiu fizic, intervenţie nutriţională şi chiar chirurgie bariatrică, având ca obiectiv atingerea unui indice de masă corporală de 20-25 kg/mp[2].

Activitatea fizică; pe măsură ce eRFG scade, pacienţii cu BCR îşi restrâng activitatea fizică, ceea ce reduce capacitatea de efort, favorizează obezitatea şi reduce percepţia calităţii vieţii. Studii controlate au arătat că exerciţiul fizic regulat (mers pe jos) reduce morbiditatea necesitând spitalizare, contribuie la controlul masei corporale şi ameliorează calitatea vieţii[31, 32]. De aceea, este recomandat mers pe jos, cel puţin 30 minute/zi, 5 zile pe săptămână[2].

Fumatul, factor de risc cardio-vascular, este asociat şi cu accelerarea progresiei BCR. Pacienţii cu BCR trebuie susţinuţi pentru a renunţa la fumat[33].



Modificarea stilului de viaţă presupune intervenţie multidisciplinară (nefrolog, nutriţionist, psiholog).

Controlul presiunii arteriale şi al proteinuriei

Riscul renal şi cardio-vascular creşte cu valorile presiunii arteriale PA şi ale proteinuriei în studiile observaţionale, iar în studiile controlate intervenţia terapeutică a ameliorat prognosticul. Există o interacţiune între creşterea proteinuriei şi cea a presiunii arteriale: cu cât proteinuria este mai mare, cu atât efectul negativ al valorilor mari ale PA este mai pronunţat. De aceea, ghidurile recomandă conducerea terapiei anti- hipertensive şi în funcţie de nivelul albuminuriei (vezi tabelul 25.7).

În studiile observaţionale la pacienţi cu BCR relaţia dintre PA şi mortalitatea sau insuficienţă renală terminală are forma literei J: mortalitatea descreşte cu reducerea PA, pentru a creşte apoi la valori mici ale PA. Cu alte cuvinte, „fereastra terapeutică" este mică. Valori mai mari sau mai mici de 130-139 mmHg, respectiv de 60-79 mmHg sunt asociate cu un prognostic prost. La persoanele cu vârste peste 70 de ani, cea mai bună supravieţuire a fost înregistrată la valori de 140/70 mmHg, iar reducerea prea accentuată a PA a fost asociată cu risc de injurie acută a rinichiului şi de fracturi prin cădere. De aceea, obiectivul terapeutic trebuie individualizat, iar în cursul tratamentului trebuie cercetate hipotensiunea ortostatică şi ameţeala. La persoanele cu vârsta de 70 de ani, sunt acceptabile valori de 140/70 mmHg[34].

Antagoniştii sistemului renină angiotensină aldosteron

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) şi *blocanţii receptorilor angiotensinei I* sunt indicaţi ca atihipertensive de primă intenţie atunci când albuminuria este mai mare de 300 mg/g creatinină, deoarece au efect antihipertensiv bun, pot reduce proteinuria cu peste 20% prin efect hemodinamic, reduc progresia BCR şi influenţează pozitiv prognosticul cardio-vascular. Unele dintre aceste efecte pot fi independente de reducerea PA. De exemplu, la pacienţii diabetici cu albuminurie peste 300 mg/g creatinină, funcţia renală şi retinopatia sunt favorabil influenţate de inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) chiar atunci când PA este normală; de aceea, ei sunt indicaţi la diabetici cu albuminurie peste 300 mg/g creatinină chiar dacă PA este normală.

Nu par a exista diferenţe importante între efectele inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei şi cele ale blocanţilor receptorilor angiotensinei. De aceea, alegerea unui anumit preparat este orientată de considerente de disponibilitate şi de cost[174]. Asocierea lor pare a avea unele avantaje (reducerea mai pronunţată a proteinuriei), dar nu ameliorează semnificativ riscul renal sau cel cardio-vascular şi este grevată de creşterea riscului efectelor adverse (îndeosebi hiperkaliemie şi injurie acută a rinichiului)[35].

În afară de reducerea PA, efectul favorabil al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei şi al blocanţilor receptorilor angiotensinei I asupra progresiei BCR se datorează şi vasodilataţiei arteriolei eferente, rezultând reducerea presiunii de perfuzie a glomerulului. Însă, scăderea presiunii de perfuzie poate avea şi consecinţe nedorite, cum sunt reducerea marcată a eRFG la pacienţii cu stenoze bilaterale ale arterelor renale sau creşterea riscului de injurie acută a rinichiului în caz de hipotensiune arterială sau de hipovolemie (deshidratare, inclusiv prin exces de diuretice), din cauza anulării autoreglării perfuziei renale. Aceste consecinţe nedorite sunt mai frecvente la iniţierea tratamentului cu inhibitori ai SRAA şi amplificate de asocierea cu anti-inflamatoare nonsteroidiene, care pot reduce şi mai mult presiunea de perfuzie a glomerulului prin anu-



larea vasodilatației prostaglandin-dependente a arteriolei aferente. În plus, inhibitorii enzimei de conversie şi sartanii pot induce hiperkaliemie prin reducerea sintezei de aldosteron. De aceea, sunt recomandate o serie de precauţii în administrare.

Presiunea arterială (inclusiv în ortostatism), diureza, creatinina şi potasiul trebuie urmărite în primele 1-3 zile şi la 7 zile de la iniţierea tratamentului (sau de la modificarea dozei). Dacă apar creşteri ale creatininei serice mai mari de 30% faţă de valorile iniţiale[36] sau ale potasiului seric peste 5 mEq/l, trebuie investigată cauza şi revizuită atitudinea terapeutică[174, 37]. Evaluările ulterioare se fac la intervale de 1-6 luni, cu atât mai frecvente cu cât eRFG este mai mică, titrând dozele pentru a controla atât PA cât şi proteinuria. Asocierile cu anti-inflamatoarele non-steroidiene trebuie atent evaluate. Pacienţii trebuie instruiţi să oprească administrarea IECA în caz de febră, tulburări digestive (vărsături, diaree), pregătire pentru examene endoscopice sau cu substanţe de contrast şi înainte de intervenţiile cirurgicale.

Deşi *antagoniştii reninei (Aliskiren)* pot reduce suplimentar proteinuria faţă de blocanţii receptorilor angiotensinei[38], ei cresc riscul hipotensiunii (cu posbilă injurie acută a rinichiului) şi al hiperkaliemiei, mai ales la diabetici[39]. Sunt contraindicaţi atunci când eRFG scade sub 60 ml/min şi în asocierea cu alţi inhibitori ai sistemului RAA.

Antagoniştii aldosteronului - spironolactonă şi eplerenona - au acţiune anti-hipertensivă (prin efectul diuretic), anti-proteinurică, anti-fibrozantă şi de limitare a remodelării vasculare şi ventriculare (prin antagonizarea efectelor tisulare ale aldosteronului). Efectul anti-proteinuric este important (reducerea proteinuriei cu 30-40% în plus faţă de enalapril[40], ceea ce face din aldosteron o ţintă potenţială utilă pentru reducerea progresiei BCR[41]. Însă, există riscul hiperkaliemiei, care apare mai frecvent atunci când eRFG scade sub 30 ml/min şi este prelungită. În consecinţă, anti-aldosteronicele trebuie administrate în doze mici (20 mg/zi) şi cu prudenţă când eRFG este mai mic de 60 ml/min şi sunt formal contraindicate la valori mai mici de 30 ml/min.

Diureticele

Sunt de obicei necesare, deoarece retenţia de apă şi sare este frecventă în BCR şi contribuie la creşterea presiunii arteriale (vezi şi **Complicaţiile BCR).**

Diureticele saluretice acţionează la polul endolumenal al celulelor tubulare distale (tiazidice) sau ale ansei Henle (furosemid) prin inhibiţia reabsorbţiei sodiului, iar efectul diuretic este proporţional cu cantitatea de sodiu din urina primitivă. Diureticele ajung în lumenul tubilor prin sistemele de transport transcelular al anionilor. În stadiile avansate ale BCR, atât cantitatea de sodiu filtrat, cât şi cea de diuretic este mai mică din cauza scăderii RFG şi respectiv a inhibiţiei sistemelor de transport prin competiţie cu anionii şi uratul retenţionat. De aceea, eficienţa efectului diuretic este diminuată şi sunt necesare doze mai mari[42].

Diureticele tiazidice au o eficienţă natriuretică redusă comparativ cu cele de ansă, atunci când eRFG scade sub 50 ml/min efectul lor diuretic fiind limitat. De aceea, tiazidicele sunt indicate în monoterapie numai în stadiile 1-3 ani, în doze crescânde cu reducerea eRFG (50-100 până la 200 mg/zi pentru hidroclorotiazidă).

Diureticele de ansă sunt de elecţie în stadiile 3b+ ale BCR, de asemenea, în doze mai mari (120 şi 200 mg/zi atunci când eRFG este mai mic de 10-15 ml/min). În caz de rezistenţă, acţiunea lor poate fi potenţată prin asociere cu tiazidice, mai ales când eRFG >15 ml/min.



Asocierea diureticelor cu inhibitorii sistemului RAA este eficientă, dar necesită precauţii, deoarece hipovolemia pe care o induc poate genera, în acest context, injurie renală acută şi asocierea cu calcium-blocantele este utilă, pentru că diureticele pot reduce edemele induse de vasodilataţia arteriolară[174].

Blocantele canalelor de calciu

Atât dihidropiridinele (nifedipină, amlodipină), cât şi non-dihidropiridinele (verapamil, diltiazem) sunt anti-hipertensive vasodilatatoare eficiente. Non-dihidropiridinele în combinaţie cu inhibitorii enzimei de conversie reduc adiţional proteinuria din nefropatia diabetică şi au şi efect cardiodepresor. Ambele clase pot fi utile în disfuncţia ventriculară diastolică şi au efect potenţat de diuretice[17].

Alte antihipertensive

Atunci când nu se obţine controlul PA cu inhibitori ai sistemului RAA, diuretice şi calcium blocante, pot fi utile asocieri cu beta-blocante, anti-adrenergice centrale (clonidină, rilmenidină) sau metil-DOPA.

Alte măsuri de prevenire a progresiei BCR

Din cauza relaţiei patogenice strânse dintre BCR, bolile cardio-vasculare şi diabetul zaharat, controlul hipercolesterolemiei şi al glicemiei este de asemenea important, atât pentru prognosticul renal, cât şi pentru cel cardio-vascular sau general.

Controlul dislipidemiei reduce riscul cardio-vascular şi poate contribui la reducerea celui renal. Statinele (eventual în asociere cu ezetimib) sunt recomandate[43, 44], dar strategia diferă faţă de populaţia generală: evaluarea dislipidemiei trebuie făcută numai când se decide iniţierea tratamentului şi nu mai trebuie repetată pentru a urmări efectul. Tratamentul este indicat la pacienţii de peste 50 de ani cu hipercolesterolemie, în timp ce la cei sub 50 de ani cu hiperolesterolemie este indicat numai celor diabetici, cu antecedente de evenimente ocluzive arteriale sau cu risc de deces de cauză cardiovasculară estimat pentru următorii 10 ani mai mare de 10%. Bolnavilor dializaţi le este recomandată continuarea, dar nu şi iniţierea tratamentului cu statine. Deşi statinele nu au o toxicitate mai mare în BCR, pentru evitarea efectelor adverse, este recomandată ajustarea dozelor[45]. Şi fibraţii par utili, mai ales la pacienţii cu nefropatie diabetică şi hipertrigliceridemie, la care pot contribui şi la reducerea proteinuriei (vezi şi **Administrarea medicamentelor în Boala cronică de rinichi)**[46]**.**

Controlul intensiv al glicemiei (HbAlc <7%) ameliorează complicaţiile macro- şi microvasculare ale diabetului zaharat. Din punct de vedere al nefropatiei diabetice a fost demonstrată numai reducerea frecvenţei de apariţie a micro- şi macroalbuminuriei, dar nu şi a declinului eRFG. Pe de altă parte, controlul strict al glicemiei a fost asociat cu un risc crescut de hipoglicemie, mai ales la pacienţii cu BCR[47-50]. De aceea, obiectivul tratamentului îl constituie menţinerea în jur de 7% a HbAlc, iar valori mai mari de 7% sunt acceptabile la pacienţii cu multiple co-morbidităţi şi risc mare de deces în următorii 2 ani[2, 51, 52]. Utilizarea antidiabeticelor în BCR presupune precauţii (vezi **Administrarea medicamentelor în Boala cronică de rinichi).**

Complicaţiile Bolii cronice de rinichi

Anomaliile induse de declinul funcţional renal se instalează gradual, în paralel cu reducerea eRFG, şi determină în final afectarea tuturor sistemelor şi organelor (vezi figura 25.3).



Tulburările metabolismului hidro-electrolitic şi acido-bazic

Apar de obicei atunci când eRFG scade sub 20 ml/min. Instalarea lor în stadii mai incipiente ale BCR aduce în discuţie circumstanţe specifice (nefropatii tubulo- interstiţiale, disfuncţii endocrine, medicamente), care trebuie investigate.

Sodiul şi apa. Hiperhidratarea

Atunci când funcţia renală scade sub 30 ml/min, neexistând alternativă la calea renală de eliminare, dacă aportul nu este redus corespunzător, sodiul se acumulează. Consecutiv, osmolalitatea mediului intern creşte, determinând sete, creşterea ingestiei de lichide şi expansiunea volumului extracelular; pentru un exces de 9 g de sare este retenţionat 1 litru de apă. Rezultă hipervolemie şi creşterea rezistenţei periferice. Retenţia sodiu şi apă are şi efecte pleiotrope - pro-inflamator, pro-oxidant şi pro-fibrotic - care, împreună cu hipervolemia, contribuie la apariţia şi rezistenţa la tratament a hipertensiunii arteriale, la creşterea rigidităţii arterelor mari, la patogenia HVS şi a decompensării insuficienţei cardiace[53, 54]. In plus, a fost asociată şi cu accelerarea progresiei BCR[55].

Hiperhidratarea este frecventă în BCR: apare la 50-80% dintre pacienţii în stadiul 5 şi este de ordinul a 5-10% din greutatea corporală[56, 57]. Evaluarea stării de hidratare prin metode clinice - variaţia masei corporale, edeme (devin evidente la o retenţie mai mare de 5 litri), revărsate - este relativ imprecisă. De aceea, pentru creşterea preciziei evaluării pot fi utilizate metode instrumentale, din care cea mai utilizată este bioimpedanţa multifrecvenţă[56, 57].

Tratamentul hiperhidratării presupune restricţia aportului de sare (nu a celui de lichide) şi creşterea eliminării renale de sodiu şi apă cu diuretice (vezi **Prevenirea progresiei Bolii cronice de rinichi).**

Rezistenţa edemelor la tratamentul saluretic poate apărea în condiţiile unui aport mare de sare, modificării farmacocineticii (proteinurie nefrotică, insuficienţă cardiacă sau hipovolemie) şi farmacodinamicii diureticelor (administrare concomitentă de antiinflamatoare non-steroidiene), respectiv al dozelor prea mici[58].

Potasiul. Hiperpotasemia

În BCR, fracţia excretată a potasiului creşte în nefronii restanţi atât din cauza hiperaldosteronismului, cât şi a efectului stimulator direct al potasiului asupra nefrocitelor. În plus, şi eliminarea pe cale digestivă creşte. De aceea, hiperpotasemia este rară în BCR până când RFG scade sub 10-15 ml/min[59], dar este de peste 3 ori mai frecventă decât în populaţia generală.

Cauze ale hiperpotasemiei din BCR sunt aportul crescut (fructe, legume, dar şi substituenţi ai sării de bucătărie), administrarea necontrolată a inhibitorilor SRAA (inclusiv antagoniştii aldosteronului), mai ales în asociere cu antiinflamatoare non-steroidiene. Hiperpotasemia mai poate apărea în condiţii de hipovolemie (deshidratare), acidoză sau hipercatabolism (hemoliză, sângerări digestive) şi poate fi severă (peste 6,5 mEq/l)[60].

Atunci când potasiul seric este între 5,5 şi 6,5 mEq/l, tratamentul vizează corectarea dietei şi eliminarea cauzelor medicamentoase (antagonişti ai SRAA, antiinflamatoare non-steroidiene), iar atunci când potasiul este peste 6,5 mEq/l, sunt necesare antagonizarea efectelor elecrofiziologice ale potasiului (calciu gluconic IV), deplasarea potasiului în spaţiul intracelular (corectare acidoză, glucoză + insulină, beta adrenomimetice) sau creşterea excreţiei potasiului (diuretice kaliuretice sau răşini schimbătoare de ioni administrate pe cale orală) (vezi şi **Tulburările echilibrului hidro- electrolitic)[61].**



Acidoza metabolică

Este cea mai frecventă tulburare a metabolismului acido-bazic în BCR. Poate apărea atunci când eRFG scade sub 40 ml/min (18% dintre pacienţi) şi se accentuează odată cu scăderea eRFG (31% dintre pacienţi cu RFG sub 30 ml/min).

Rinichiul elimină protonii rezultaţi din catabolism (1 mEq/kg pe zi) ca ioni de amoniu (60%) şi ca aciditate titrabilă (fosfaţi sau sulfaţi acizi - 40%), procese în care se regenerează bicarbonatul, necesar susţinerii sistemului tampon plasmatic, acid car- bonic/bicarbonat. În BCR, este afectată mai întâi amoniogeneza (când RFG devine mai mică de 40 ml/min, iar apoi sunt retenţionaţi anionii ficşi (sulfaţi, fosfaţi), când eRFG scade sub 15-20 ml/min) rezultând acidoză şi reducerea bicarbonatului seric. Deshidratarea, reducerile acute ale eRFG şi hipercatabolismului (sângerări digestive, boli acute) agravează acidoza[62].

Acidoza cronică are o multitudine de consecinţe metabolice: hipercatabolism muscular, creşterea rezistenţei la insulină, creşterea resorbţiei şi reducerea formării ţesutului osos, accelerarea progresiei BCR. De aceea, a fost asociată cu creşterea morbidităţii şi mortalităţii pacienţilor cu BCR, dializaţi sau nu, iar corectarea ei a permis, în unele studii, ameliorarea acestor anomalii[63, 64].

De obicei acidoza din BCR nu este severă, consecinţele metabolice insatalându- se insidios. Acidoza severă decompensată (pH <7,2; bicarbonat plasmatic <15 mEq/l) este asociată cu hiperventilaţie (dispnee Küssmaul), efect inotrop negativ, vasodilataţie şi hiperpotasemie (prin deplasarea potasiului din celule spre spaţiul extracelular) este caracteristică uremiei.

Ghidurile sugerează menţinerea bicarbonatului seric >22 mEq/l[1, 2]. Dieta bogată în fructe şi legume şi săracă în proteine animale, bogată în valenţe alcaline, poate fi recomandată pacienţilor cu risc scăzut de hiperpotasemie, cu urmărirea atentă a kaliemiei, administrarea orală de bicarbonat devenind necesară în lipsa răspunsului[65]. Bicarbonatul se administrează pe cale orală în doza iniţială de 650 mg de 2 ori/zi, care poate fi crescută în absenţa răspunsului. Deoarece aportul suplimentar de sodiul din bicarbonat poate agrava hiperhidratarea şi HTA, valorile presiunii arteriale şi semnele de hiperhidratare trebuie urmărite şi, la nevoie, tratate prin introducerea (sau creşterea dozelor) de diuretice[66, 67].

Tulburările metabolismului mineral şi osos

Alterarea metabolismului mineral din BCR determină anomalii ale scheletului osos, calcificări ectopice - inclusiv ale peretelui arterial - şi a fost asociată cu creşterea riscului de fracturi şi de **morbiditate/mortalitate cardio-vasculară şi generală.**

Patogenia tulburărilor metabolismului mineral şi osos

În stadiile iniţiale ale BCR, din cauza reducerii eRFG excreţia urinară a fosfaţilor scade, rezultând creşteri ale fosfatemiei. Însă, fosfatemia este menţinută în limite normale prin creşterea fosfaturiei determinată de secreţia mai mare de factor de creştere fibrobîastic 23 (FGF 23) şi de parathormon (PTH). Dar pe măsura progresiei BCR, consecinţele nivelurilor crescute ale FGF 23 şi PTH (deficitul de activare a vitaminei D, hiperplazia paratiroidiană, leziunile osoase etc.) fac mecanismele de compensare să devină din adaptative, maladaptative. Astfel, fosfatemia este menţinută, dar cu „preţul" consecinţelor hipersecreţiei persistente a acestor hormoni (figura 25.4)[68].

Factorul de creştere fibroblastic 23 (FGF 23) este principalul hormon fosfaturic. Osteoblastele răspund la hiperfosfatemie prin hipersecreţia FGF 23. Hipersecreţia



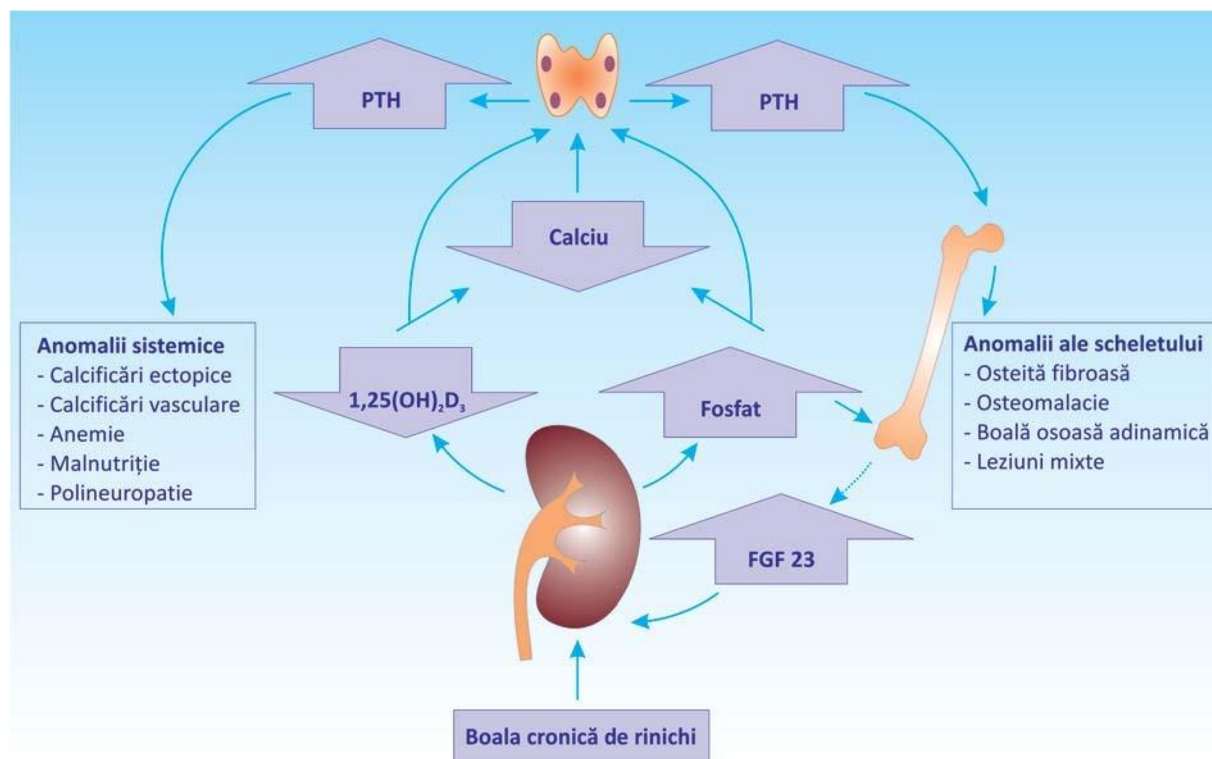


Figura 25.4. Principalele mecanisme patogenice ale tulburărilor metabolismului mineral în BCR.

FGF 23 determină creşterea fosfaturiei şi reducerea absorbţiei intestinale a fosfaţilor (prin scăderea nivelurilor calcitriolului rezultată din inhibiţia la hidroxilazei). în acelaşi timp, FGF 23 este un inhibitor al secreţiei PTH[69]. Creşterea FGF 23 este progresivă cu stadiul BCRR şi a fost asociată cu progresia BCR, hipertrofia ventriculară stângă, cu evenimentele cardio-vasculare şi cu mortalitatea[69-73].

Calcitriolul - $1,25(OH)_2D$ - este forma activă a vitaminei D. Derivă din colecalciferol (produs endogen sau obţinut din alimente animale) sau din ergocalciferol (provenit din alimente vegetale), care suferă o primă hidroxilare în ficat la forma de depozit - calcidiol, 25(OH)D - şi apoi, o a doua hidroxilare în rinichi sau în alte ţesuturi, rezultând forma activă, $1,25(OH)_2D$ (calcitriol). Hidroxilarea renală este responsabilă de fracţia calcitriolului cu efect endocrin (5% din total) şi este strict controlată de factori sistemici: este stimulată de calcemia scăzută, hipofosfatemie şi PTH crescut, iar nivelurile crescute ale calcitriolului, fosfatului şi FGF 23 o supresează[74, 75].

În BCR, nivelurile calcitriolului scad progresiv începând din stadiul 1, reducerea fiind determinată în primele stadii de reducerea sintezei prin hipersecreţia FGF 23 şi, ulterior, prin hiperfosfatemie şi reducerea parenchimului renal funcţional. În acelaşi timp, în BCR numărul receptorilor tisulari ai vitaminei D este redus - inclusiv la nivelul paratiroidelor - şi pot exista interferenţe ale toxinelor uremice cu răspunsul tisular la stimulare[76-78].

Nivelurile reduse în BCR ale calcitriolului determină reducerea absorbţiei intestinale a calciului şi hipocalcemie, ceea ce stimulează producţia de PTH şi hipertrofia



paratiroidiană (care este favorizată şi de reducerea expresiei receptorilor vitaminei D de către celule paratiroidiene). În plus, mineralizarea osteoidului este diminuată. Diminuarea nivelurilor calcidiolului poate fi responsabilă şi de creşterea morbidităţii cardio-vasculare a pacienţilor cu BCR, prin supresia efectelor pleiotrope (modulator al SRAA şi angiogenezei, imunomodulator).

Parathormonul (PTH) creşte din primele stadii ale BCR (hiperparatiroidism secundar), dar creşterea devine exponenţială în stadiile 4+ şi mai ales la bolnavii dializaţi. Creşterea PTH este iniţiată de hipocalcemie şi de hiperfosfatemie şi susţinută ulterior de reducerea calcitriolului şi a expresiei paratiroidiene a receptorilor pentru vitamina D, care favorizează hipertrofia şi hiperplazia glandelor paratiroide. În timp, şi numărul receptorilor senzitivi la calciu ai celulelor paratiroidiene scade şi secreţia PTH devine independentă de calcemie, situaţie descrisă ca hiperparatiroidism autonom (terţiar), întâlnită la bolnavii hemodializaţi peste 5 ani şi mai rar înainte de iniţierea dializei.

Deşi hipersecreţia PTH determină activarea atât a osteoblastelor cât şi a osteoclastelor, deoarece mineralizarea osteoidului este deficitară în BCR (deficit de calcitriol, acidoză, hiperfosfatemie, toxine uremice), zonele de resorbţie osoasă accentuată (eventual chistice) sunt însoţite de exces de osteoid nemineralizat, cu colagen dezorganizat şi fibroză, realizând în final aspectul tipic de osteopatie fibro-chistică. În plus, şi alte complicaţii ale uremiei au fost asociate hiperparatiroidismului secundar BCR: calcificările vaselor mari şi ale celor mici (calcifilaxia), anemia, polineuropatia, encefalopatia, pericardita, unele tulburări metabolice (rezistenţa la insulină).

Manifestările clinice ale tulburărilor metabolismului mineral şi osos

Pentru abordarea globală a manifestărilor clinice a fost introdus conceptul de „Tulburări ale metabolismului mineral şi osos asociate Bolii cronice de rinichi” (TMO- BCR), care include anomaliile biochimice, manifestările osoase şi calcificările vasculare[79].

Anomaliile biochimice au o evoluţie stadială. Iniţial, chiar la niveluri peste 60 ml/min ale RFG, apar creşterea FGF 23 şi scăderea calcitriolului, înainte de modificări notabile ale PTH, fosfatemiei şi calcemiei. Hiperfosfatemia şi hipocalcemia se instalează, de obicei în stadiul 4, atunci când PTH şi FGF 23 înregistrează creşteri marcate, iar 25(OH)D şi calcitriolul scad pronunţat.

Anomaliile scheletului osos au fost descrise ca „osteodistrofie renală”. Devin evidente clinic târziu, de obicei la bolnavi dializaţi timp de mai mulţi ani. Rezistenţa mecanică scăzută a osului se traduce prin dureri osoase, deformări osoase şi creşterea de 4 ori a incidenţei fracturilor (care sunt asociate cu dublarea riscului de deces). Biopsia osoasă este singura care permite identificarea tipului patogenic de afectare osoasă. Astfel, au fost descrise patru categorii de modificări histopatologice: *osteitis fibroasa (turnover* osos crescut, mineralizare normală, volum osos crescut), osul adinamic (turnover osos redus, mineralizare normală, volumul osos mic), *osteomalacia* (turnover osos redus, mineralizare redusă, volumul osos mic), *leziuni mixte* (turnover osos crescut, mineralizare anormală, volum osos normal)[80].

Dintre tipurile de leziune clasic descrise, *osteitis fibrosa* şi *leziunile mixte* sunt mai frecvente înainte de iniţierea dializei şi la bolnavii hemodializaţi, în timp ce *osul adinamic* este preponderent la cei dializaţi peritoneal. Fracturile par a fi mai frecvente în cazul leziunilor cu formare osoasă redusă *(osteomalacie şi os adinamic),* iar calcificările vasculare în cazul *osului adinamic.* Nivelurile PTH sunt crescute în *osteitis fibrosa* şi scăzute în cazul *osului adinamic.*



Dintre indicatorii formării de ţesut osos, fosfataza alcalină serică (mai ales fracţiunea specifică osului, produsă de osteoblaşti) variază direct proporţional cu formarea osoasă şi înregistrează valori mai mari în formele cu formare osoasă crescută şi valori mici în caz de os adinamic. Modificările radiologice ale osului sunt puţin specifice, iar densitatea minerală osoasă nu permite nici precizarea tipului de leziune osoasă, nici predicţia riscului de fractură sau de mortalitate, cum se întâmplă în populaţia generală.

Calcificările vasculare au fost găsite la peste 50% dintre bolnavii dializaţi sau nu, iar calcificări valvulare la 20-25% dintre bolnavi înainte de iniţierea dializei şi peste 30% dintre cei dializaţi. Calcificarea vasculară din BCR este privită în prezent ca un proces activ, mai curând decât un rezultat al simplei precipitări a calciului şi fosfatului indusă de concentraţiile crescute şi favorizată de acidoză. Procesul pare să implice schimbarea fenotipului celulelor musculare netede din peretele vascular cu transdiferenţiere osteogenă, unul dintre stimulii potenţiali fiind hiperfosfatemia. În procesul de calcificare intervin şi dezechilibrul dintre inhibitorii (fetuină A, proteine matriciale Gla, osteoprotegerină, pirofosfat) şi promotorii calcificării *{Bone morphogenetic protein-2,* factor de diferenţiere a osteoblastelor), ca şi îndepărtarea ineficientă a resturilor calcificate[81, 82].

Spre deosebire de populaţia generală, unde calcificările vasculare se dezvoltă intimai, în relaţie cu plăcile aterosclerotice, în BCR calcificările sunt localizate mai ales în medie şi pot apărea în absenţa plăcilor aterosclerotice[83]. Efectul net este scăderea elasticităţii vaselor, care are o contribuţie importantă la morbiditatea cardio-vasculară a pacienţilor cu BCR.

Calcificările vasculare indică un risc cardio-vascular crescut şi trebuie luate în calcul atunci când se stabileşte programul de îngrijire. Tomografia computerizată spiralată cu rază de electroni este cea mai precisă metodă de evaluare a calcificărilor vasculare, dar în acest scop pot fi utilizate şi alte metode - scorurile de calcificare a arterelor mari, calcificările valvulare evidenţiate echografic - care au, de asemenea, valoare prognostică[84].

Calcifilaxia este o formă rară (4% dintre bolnavii dializaţi), dar gravă (45,8% şanse de supravieţuire 1 an) de calcificare vasculară care afectează arteriolele cutanate (arteriolopatie calcifică uremică), rezultând ulceraţii ischemice ale pielii[85].

Tratamentul TMO-BCR

Scopul tratamentului este controlul simultan al anomaliilor biochimice conform stadiului BCR, pentru a limita dezvoltarea leziunilor osoase şi a calcificărilor vasculare. Evaluarea TMO-BCR devine necesară la scăderea eRFG sub 45 ml/min, când trebuie determinate cel puţin o dată, calcemia, fosfatemia, fosfataza alcalină, PTH şi eventual 25(OH)D. De asemenea, trebuie evaluate şi calcificările vasculare/valvulare. Deciziile de iniţiere sau de modificare a terapiei vor fi fundamentate pe tendinţele evolutive ale parametrilor de urmărire şi nu pe valorile punctuale, utilizând ca referinţă valorile normale ale laboratorului (figura 25.5).

Controlul fosfaţilor serici pentru a fi menţinuţi cât mai aproape de valorile normale se poate realiza prin dietă (sub 1000 mg/zi) şi *chelatori intestinali ai osaţilor, calcici sau nu.* Sărurile de calciu (carbonat, acetat), cele de calciu şi magneziu (acetat de calciu şi carbonat de magneziu), deşi reduc fosfatemia, nu par a negativa bilanţul fosfaţilor şi pot pozitiva bilanţul calciului, favorizând calcificările extrascheletice. La pacienţii având calcificări vasculare, utilizarea lor ar trebui limitată. *Sevelamer* (hidro- cloric sau carbonat) este un chelator al fosfaţilor non-calcic eficient, care prin chelarea



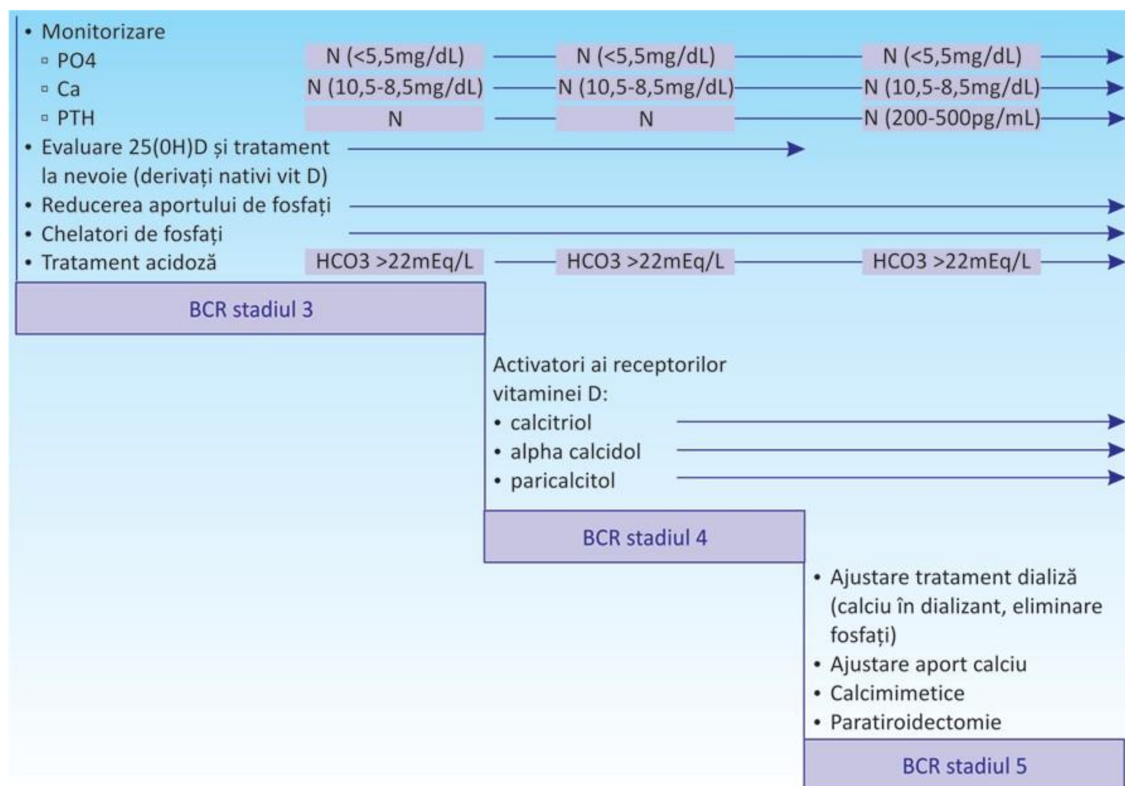


Figura 25.5. Abordarea TMO-BCR [modificat după Al-Badr W, Martin KJ, Clin J Am Soc Nephrol (2008) 3:1555—1560J175.

acizilor biliari poate reduce şi LDL colesterolul[86]. *Sărurile de lanthanum, niacina* şi mai recent unele *săruri ale fierului* pot fi utilizate pentru chelarea fosfaţilor.

Calcemia trebuie menţinută în limitele normale ale laboratorului (10,5 - 8,5 mg/dl). Variaţiile calcemiei sunt influenţate mai mult de tratamentele administrate decât de hiperparatiroidismul secundar. Astfel, derivaţii vitaminei D şi chelatorii calcici ai fosfaţilor cresc calcemia, în timp ce calcimimeticele şi citratul de sodiu (utilizat ca anticoagulant) pot determina hipocalcemie.

Vitamina D şi activatorii receptorilor vitaminei D. Deoarece insuficienţa (10- 32 ng/ml) sau deficienţa (<10 ng/ml) de vitamină D sunt frecvente în stadiile iniţiale ale BCR, dar deficitul de la hidroxilază apare în stadii avansate, tratamentul trebuie să asigure *iniţial repleţia cu derivaţi naturali ai vitaminei D* şi apoi, dacă nu este obţinut controlul PTH, *substituţia cu activatori ai receptorilor vitaminei D,* selectivi sau non-selectivi. Însă, când eRFG este mai mic 15 ml/min şi la bolnavii dializaţi deficitul de la hidroxilază este probabil şi sunt preferaţi activatorii receptorilor vitaminei D, în doze titrate în funcţie de nivelul PTH. Tratamentul cu vitamină D şi derivaţi trebuie strâns monitorizat (calcemie, fosfatemie şi PTH), deoarece există riscul hipercalemiei, al hiperfosfatemiei şi, pe termen lung, al supresiei excesive a PTH cu apariţia osului adinamic. Avantajul major al activatorilor seîectivi ai receptorilor vitaminei D este că



induc mai rar hipercalcemie şi hiperfosfatemie, în condiţiile unei supresii mai pronunţate a PTH comparativ cu antagoniştii non-selectivi[87].

Parathormonul. Deşi tratamentul TMO-BCR este orientat după nivelul PTH, valorile optime ale PTH în funcţie de stadiul BCR nu sunt cunoscute. Studiile observaţionale în cohorte mari de pacienţi, dializaţi sau nu, sugerează că există o relaţie în forma literei „J" între riscul de deces şi nivelurile PTH: atât valorile mari cât şi cele mici sunt asociate cu creşteri ale riscului, „fereastra terapeutică" fiind mică, cuprinsă între 300-500 pg/ml în cazul bolnavilor hemodializaţi[8]. Controlul PTH se realizează prin corectarea hiperfosfatemiei, hipocalcemiei şi a deficitului de 25(OH)D. Dacă nivelurile crescute ale PTH persistă, sunt recomandaţi activatorii receptorilor vitaminei D, calcimimeticele şi în caz de eşec paratiroidectomia.

Calcimimeticele favorizează supresia PTH prin sensibilizarea receptorilor calcium-senzitivi ai celulelor paratiroidiene. Avantajul lor major este că permit reducerea PTH fără a creşte fosfaţii serici, inducând chiar hipocalcemie. Însă, sunt indicaţi numai la bolnavii dializaţi şi în pofida controlului bun al PTH, fostatemiei şi calcemiei nu au ameliorat mortalitatea[89, 90]. Singurul preparat disponibil este cinacalcet, care pare indicat în hiperparatiroidismul sever necontrolat prin celelalte mijloace terapeutice la pacienţi dializaţi cu risc înalt (calcificări vasculare) şi şanse mari de transplant, mai curând decât pentru evitarea paratiroidectomiei. Paratiroidectomia este indicată atunci când hiperparatiroidismul este sever (PTH este mai mare de 800-1000 pg/ml, cel puţin o glandă este mai mare de 1 cm) şi şansele celorlalte mijloace terapeutice de a-l controla sunt minime[91, 92].

Complicaţiile cardio-vasculare

În BCR riscul cardio-vascular este mult mai mare decât cel renal: probabilitatea de deces de cauză cardio-vasculară este de 6-10 ori mai mare decât cea de iniţiere a tratamentului substitutiv renal[93], iar cel al evenimentelor cardio-vasculare inclusiv fatale, substanţial mai mare decât în populaţia generală[94, 95]. Explicaţia rezidă în faptul că pacienţii cu BCR au deja multiple co-morbidităţi (diabet zaharat, HTA, afecţiuni cardio-vasculare) la momentul diagnosticului afectării renale, iar efectul lor este amplificat de proteinurie şi scăderea RFG, factori suplimentari de risc cardio-vascular cu rol demonstrat[2].

Ateroscleroza

Complicaţiile ocluziv-ischemice ale aterosclerozei sunt de 2,5 ori mai frecvente la pacienţii cu BCR decât în populaţia generală, dar infarctul miocardic şi accidentele vasculare cerebrale sunt responsabile de o proporţie mică a deceselor (10-13%, respectiv 7%)[96-99] şi ateroscleroza membrelor inferioare este mai frecventă în BCR, fiind diagnosticată la unul din trei bolnavi dializaţi şi la unul din patru bolnavi nedializaţi, faţă de 1,7% în populaţia generală. Însă, BCR creşte riscul de deces după infarct miocardic, accident vascular cerebral sau ischemie periferică critică, mai ales dacă acestea nu sunt tratate agresiv[100, 101].

Disfuncţia endotelială este amplificată de condiţii specifice BCR, cum sunt *stresul oxidativ*, generator de compuşi care lezează endoteliul (produşi finali de glico-oxidare avansată - AGE, respectiv de oxidare proteică avansată - AOPP, particule LHL oxidate)[102], de unele *toxine uremice* (dimetil arginina asimetrică - ADMA, para-cresol fosfat)[103-103], de *hiperhomocisteinemie*[106], de *inflamaţie*[107] şi de *dislipidemie* (hiper- trigliceridemie, reducerea colesterolului HDL)[108-110] (figura 25.6).



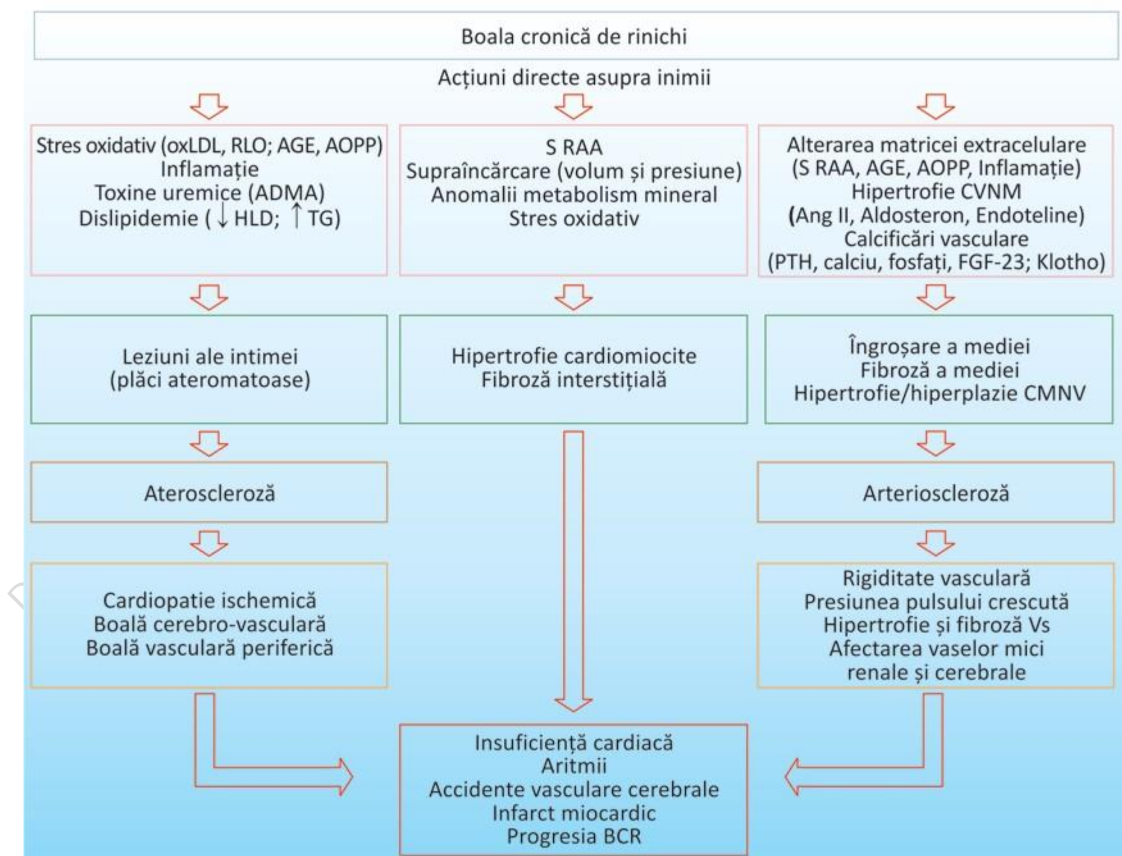


Figura 25.6. Mecanismele afectării vasculare şi cardiace din Boala cronică de rinichi [ADMA- dimetil arginină asimetrică; AGE - Advanced glycozidation end-products; Ang II - angiotensina II; AOPP - advanced oxidation protein products; CMNV - celulă musculară netedă vasculară; FGF-23 - factor de creştere fibroblastic 23; HDL - HDL colesterol; oxLDL - particule LDL oxidate; PTH - parathormon; RFO - radicali liberi oxidanţi; S RAA - sistem renină angiotensină aldosteron; TG - trigliceride; Vs - ventricul stâng [modificat după Moody WE et al; Heart (2013) 99:365-372][177].

Manifestările clinice ale **ischemiei miocardice** sunt puţin specifice în BCR, ceea ce face ca infarctul miocardic să fie ignorat mai frecvent[111]; mai mult de jumătate dintre pacienţii cu leziuni obstructive severe demonstrate coronarografic nu au crize anginoase, chiar şi testul de efort poate fi negativ, în timp ce crize anginoase tipice au fost observate la pacienţi având coronare permeabile[98, 112]. Indicatorii serici ai leziunii miocardice - CPK-MB, troponina - sunt utili şi în BCR, dar trebuie interpretaţi în dinamică, deoarece nivelurile bazale ale troponinei sunt mai mari în BCR decât în populaţia generală[113]. Astfel, creşteri mai mari de 20% la pacienţi simptomatici pot indica sindrom coronarian acut[114]. Angiografia coronariană este utilă atât diagnostic, cât şi terapeutic, dar complicaţiile şi restenoza după stentare sunt mai frecvente în BCR şi trebuie avut în vedere riscul nefropatiei induse de substanţa de contrast sau al atero-embolismului[176].

Şi **ateroscleroza membrelor inferioare** este puţin aparentă clinic; mai puţin de 15% dintre pacienţii BCR, cu ateroscleroza membrelor inferioare confirmată au



claudicaţie intermitentă[115-118]. Totuşi, absenţa pulsului la membrele inferioare este un indicator util pentru aprofundarea evaluării, ca şi măsurarea indicelui gleznă-braţ care atunci când este <0,9 sugerează obstrucţia, dar când este peste 1,3 indică calcificări extensive ale mediei arterelor membrelor inferioare şi poate masca obstrucţia. În acest caz, un indice haluce-braţ <0,7 este mai sugestiv pentru obstrucţii arteriale mai mari de 50% la arteriografie. Ecografia duplex este, de asemenea utilă, iar angiografia este recomandată numai când se intenţionează revascularizare[118].

Accidentele vasculare cerebrale sunt în proporţii aproape egale hemoragice şi ischemice; apar mai frecvent la pacienţii dializaţi[119]. Riscul de transformare hemoragică a accidentelor vasculare cerebrale ischemice este de aproape 3 ori mai mare în BCR faţă de populaţia generală[120].

Arterioscleroza

Arterioscleroza este caracterizată de leziuni non-obstructive ale mediei arterelor elastice (ocluzia apare numai atunci când sunt asociate plăci aterosclerotice) care determină reducerea elasticităţii peretelui arterial şi este diagnosticată prin creşterea vitezei de propagare a undei pulsului[121-125].

In patogenia arteriosclerozei din BCR intervin *alterarea matricei extracelulare a mediei* prin produşi ai stresului oxidativ (AGE, AOPP), activarea metaloproteinazelor şi inflamaţie, *hipertrofia celulelor musculare netede* (angiotensina II, aldosteron, endoteline) şi *calcificările vasculare*[126] (vezi figura 25.6). Reducerea elasticităţii peretelui arterial împiedică dilatarea vaselor mari în timpul sistolei - rezultând hipertensiune sistolică - şi lipsind reculul elastic, presiunea diastolică scade rapid. Astfel, microcirculaţia este expusă variaţiilor mari de presiune şi timpul efectiv de hematoză se reduce; cele mai expuse organe sunt creierul, rinichiul şi cordul. în cazul inimii, mărirea post-sarcinii prin hipertensiunea sistolică (care creşte consumul de oxigen) asociată cu scăderea rapidă a presiunii diastolice (care reduce debitul coronarian) favorizează ischemia subendocardică, care poate apărea chiar dacă coronarele sunt permeabile[127].

Clinic, există hipertensiune arterială sistolică cu presiunea pulsului crescută consistent peste 100 mmHg şi mărirea vitezei de propagare a undei pulsului de la carotide la arterele ilio-femurale (PWV - *pulse wave velocity)* peste 12 m/sec[128, 129].

Hipertrofia ventriculară stângă şi insuficienţa cardiacă

Hipertrofia ventriculară stângă (HVS) este, ca şi în populaţia generală, un factor puternic de prognostic negativ al supravieţuirii şi al evenimentelor cardio-vasculare în BCR. Frecvenţa ei creşte cu stadiul: 30%, 45% şi 75% în stadiile 3, 4 şi 5 dializă[176].

Peste jumătate dintre pacienţi cu BCR au hipertrofie ventriculară stângă concentrică şi în jur de un sfert, hipertrofie ventriculară excentrică, determinate de *supraîncărcarea volemică şi presională* (HTA) *hiperactivitatea SRAA şi simpatică,* de *rigiditatea crescută a arterelor mari şi de nivelurile crescute ale FGF 23 şi PTH.* Urmărirea în dinamică a evoluţiei a arătat modificări mici ale geometriei ventriculului stâng din stadii avansate până la iniţierea dializei, dar reducerea semnificativă a fracţiei de ejecţie[130], în timp ce după iniţierea dializei a fost observată dilatarea progresivă a cavităţii ventriculului stâng[131, 132]. De aceea, iniţial există *insuficienţă cardiacă diastolică,* sugerată de episoade de edem pulmonar acut repetitiv *(flush pulmonary edema),* ulterior adăugându-se şi reducerea fracţiei de excreţie, cu instalarea *insuficienţei cardiace congestive.* Modificările structurale ale miocardului asociate cu hipoxia cresc riscul



de aritmii. De aceea, şi *moartea subită* şi insuficienţa cardiacă şi nu accidentele ocluzive sunt cauzele principale de deces în BCR.

Ecografía cardiacă este necesară pentru diagnostic. Hiperhidratarea extra-vasculară pulmonară, strict dependentă de presiunea de umplere a ventriculului stâng, poate fi evaluată şi prin numărul imaginilor de „cometă" evidenţiate prin ecografía plămânului mai precis decât prin examenul radiologic standard (liniile Kerley B). Numărul cometelor este invers proporţional cu fracţia ejecţie 133 şi direct proporţional cu volumul atriului stâng cu presiunea pulmonară şi ea este un predictor mai bun al mortalităţii decât parametrii congestiei vasculare evaluaţi ecografic sau decât hiperhidratarea evaluată prin bioimpedanţă[134].

Nivelurile peptidelor natriuretice sunt mai mari la pacienţii cu BCR decât în populaţia generală, se corelează cu hipertrofia ventriculului stâng şi ischemia miocardică, dar şi cu gradul de hiperhidratare şi pot fi utilizate pentru evaluarea riscului cardiovascular[135]. Însă, deoarece nu sunt definite niveluri prag în BCR, utilitatea lor clinică pentru diagnosticul insuficienţei cardiace acute este redusă[136].

Pericardita

Pericardita apare la pacienţi cu eRFG sub 15 ml/min şi constituie o indicaţie majoră de iniţiere a tratamentului prin dializă. De obicei, este puţin exsudativă (sub 500 ml lichid), se manifestă prin durere precordială asociată cu frecătură pericardică şi are răsunet hemodinamic redus. La 10-15% dintre bolnavi cantitatea mare de lichid poate determina tamponadă cardiacă. Tratamentul constă în şedinţe frecvente de dializă, efectuate cu heparinare regională sau minimă pentru a evita sângerarea intrapericardică, eventual corticoterapie intra-pericardică sau sistemică şi drenaj chirurgical.

Particularităţi terapeutice

Pacienţii cu BCR şi afecţiuni cardio-vasculare trebuie consideraţi a avea risc mare. însă, lipsa studiilor adresate acestei populaţii care să furnizeze dovezile necesare şi rezerva indusă de posibilele efecte adverse au impus o reţinere nejustificată în utilizarea mijloacelor terapeutice invazive la pacienţi cu BCR („renalism"). Cu toate că terapiile intervenţionale au rezultate mai puţin bune în BCR decât în populaţia generală, ele ameliorează cert prognosticul şi trebuie recomandate cu precauţiile de rigoare.

Profilaxia afecţiunilor cardio-vasculare se suprapune măsurilor de prevenire a progresiei BCR (vezi **Prevenirea progresiei BCR).**

Tratamentul anti-adezivo-agregant plachetar este recomandat în profilaxia secundară a aterosclerozei, ca şi în populaţia generală[137], deşi sunt studii care sugerează că efectul favorabil poate fi diminuat în BCR, în timp ce sângerările sunt mai frecvente 138 şi date observaţionale sugerează că aspirina în doză mică poate accelera progresia BCR[139]. Nu par a exista deosebiri de eficacitate sau de siguranţă între diferitele clase de anti-adezivo-agregante plachetare[140].

Tratamentul sindroamelor coronariene acute este analog celui din populaţia generală. Din cauza riscului de acumulare a heparinelor fracţionate şi a lipsei antidotului în caz de sângerare, heparina nefracţionată este de preferat şi antagoniştii receptorilor glicoproteinei IIb/IIIa recent introduşi (abciximab, tirofiban) pot fi utilizaţi, deoarece efectul terapeutic şi reacţiile adverse nu interacţionează cu gradul de reducere al eRFG. Riscul de sângerare este mai mare după tromboliză; de aceea, ghidurile recomandă preferenţial angioplastia transluminală. *Stent*-urile au rate de restenoză



asemănătoare cu cele observate în populaţia generală la pacienţii nedializaţi (33% vs. 28% la 1 an). *Bypass*-ul coronarian are rezultate mai bune decât angioplastia coronariană, dar este grevat de o mortalitate peri-operatorie mare (12,5-25% vs. 1-2% în populaţia generală)[141].

Tratamentul insuficienţei cardiace este analog celui din populaţia generală[142]. În *controlul volemiei cu diuretice* trebuie avut în vedere că reducerea rapidă a volemiei în contextul insuficienţei cardiace poate fi asociată cu hipoperfuzie renală şi degradarea funcţiei renale sau cu diselectrolitemii, de aceea poate fi utilă conducerea tratamentului utilizând evaluarea prin bioimpedanţă a volemiei[143] (vezi şi **Hiperhidratarea).** *Beta- blocantele* (metoprolol cu eliberare gradată, bisoprolol şi carvedilol) ameliorează simptomele şi reduc morbiditatea şi mortalitatea, generală şi cardio-vasculară, însă bradicardia şi hipotensiunea sunt de cinci ori mari frecvente în BCR[144]. *Antagoniştii aldosteronului* au o utilitate demonstrată în ameliorarea prognosticului insuficienţei cardiace în populaţia generală cu fracţie de ejecţie scăzută[145], dar nu şi atunci când fracţia de ejecţie este normală (>45%)[146]. La pacienţii cu BCR există puţine date, iar riscul hiperkaliemiei atunci când eRFG este mai mică de 30-45 ml/min (mai ales în administrarea concomitentă cu antagonişti ai angiotensinei) le limitează utilitatea. *Glicozizii digitalici* sunt indicaţi în cazul controlului suboptim al simptomatologiei (sau al frecvenţei cardiace în fibrilaţia atrială) cu inhibitori SRAA şi beta-blocante (vezi şi **Administrarea medicamentelor în BCR).** La pacienţii cu BCR experienţa este limitată şi există reţinere în a-i prescrie deoarece din cauza excreţiei preponderent renale pot fi atinse cu uşurinţă niveluri toxice, ceea ce reduce mult fereastra terapeutică[147, 148]. *Resincronizarea contracţiei ventriculilor* cu *pace-maker* biventricular implantabil poate fi utilă şi pacienţilor cu BCR şi insuficienţă cardiacă severă cu disfuncţie sistolică şi complex QRS >0,12 sec refractară la tratamentul standard[147].

Complicaţiile digestive

Greaţa şi vărsăturile pot fi determinate de retenţia de uree, a cărei concentraţie creşte inclusiv în secreţiile digestive. Este responsabilă de *halena uremică* şi, prin formarea de carbamat de amoniu, poate determina iritaţie sau leziuni ale mucoaselor. Modificările mediului intern - diselectrolitemia, dezechilibrele osmolarităţii şi acidoza - pot antrena, de asemenea, greaţă, vărsături. La fel şi multe medicamente. Atunci când apar la pacienţi cu RFG sub 10 ml/min indică iniţierea dializei. Propulsivele (metoclopramid) sunt utile, în doze adaptate deficitului funcţional renal[149].

Uremia favorizează şi *dismicrobismul intestinal:* flora intestinală este mai bogată şi ascensionează până în duoden şi jejun, zone în mod normal sterile. Din metabolizarea de către bacterii a tirozinei şi triptofanului (neabsorbite în intestinul subţire) rezultă para-cresol sulfat şi indoxil sulfat, care ajung în circulaţia sistemică şi sunt considerate toxine uremice[150]. Pe de altă parte, leziunile uremice ale mucoasei colonului ar permite trecerea bacteriilor sau toxinelor bacteriene în circulaţia sistemică, contribuind astfel la realizarea inflamaţiei[151]. Probioticele (microorganisme vii din alimente fermentate, care restabilesc echilibrul florei digestive) şi prebioticele (aditivi alimentari non-resorbabili care favorizează dezvoltarea selectivă a unor tipuri de microorganisme) pot fi o soluţie, dar această cale terapeutică a fost puţin investigată.

Sângerarea digestivă cronică, evidenţiată prin testul pozitiv al scaunului pentru hemoragii oculte, este întâlnită la 16% dintre pacienţii cu BCR. Originea sângerării este



superioară (duoden) la 61% şi în colonul proximal în restul cazurilor. Ulceraţiile şi angiodisplazia sunt cauzele cele mai frecvente ale sângerărilor tractului digestiv superior, iar cancerul în cele ale celui inferior. *Sângerările digestive superioare acute* sunt mai frecvente în BCR decât în populaţia generală şi au drept substrat ulceraţiile mucoasei sau angiodisplazia. Au o gravitate mare, sângerările digestive fiind cauza decesului la 7% dintre pacienţii sub tratament substitutiv renal. Unii din factorii de risc tradiţionali - fumat, co-morbidităţi, mai ales cardio-vasculare - se regăsesc şi la pacienţii cu BCR, în timp ce alţii - antiinflamatoare non-steroidiene, anticoagulante - nu. *Sângerările digestive inferioare acute* pot fi determinate de cancer sau angiodisplazie. Ocazional intră în discuţie şi amiloidoza β2 des microglobulinică sau colita ischemică.

Leziunile tractului digestiv superior - *esofagita, gastrita şi duodenita erozivă, hernia hiatală şi ulcerele duodenale* - sunt mai frecvent constatate la examenul endoscopic al pacienţilor dispeptici cu BCR decât la cei cu funcţie renală normală şi mai des la cei în pre-dializă decât la cei dializaţi[152].

Infecţia cu Helicobacter pylori pare mai frecventă în BCR decât în populaţia generală, iar diagnosticul este îngreunat de lipsa relaţiilor strânse între sindromul dispeptic şi infecţia cu *H. pylori*. Mai mult, utilitatea diagnostică a testelor serologice este mai mică în BCR decât evidenţierea prin cultură sau prin testul respirator. De aceea, endoscopia digestivă pare indicată pentru diagnostic atunci când sindromul dispeptic este nou instalat, la pacienţi care nu au indicii de reflux esofagian şi nu utilizează antiinflamatoare nonsteroidiene. De asemenea, endoscopia este indicată în prezenţa semnelor de „alarmă": scădere ponderală, disfagie progresivă, vărsături, sângerare digestivă sau antecedente familiale de cancer gastric. Tratamentul este ca în populaţia generală.

Ischemia mezenterică este mai frecventă, mai severă şi cu preponderenţa leziunilor non-obstructive la pacienţii dializaţi decât în populaţia generală. Episoadele acute sunt mai frecvente la pacienţii vârstnici, la cei dializaţi timp îndelungat, care au şi calcificări vasculare întinse. Deoarece ocluzia vasculară este rară, instalarea ischemiei acute este favorizată de hipotensiunea intra-dializă, de ratele mari de ultrafiltrare şi de insuficienţa cardiacă. Intestinul subţire şi colonul drept sunt interesate mai frecvent. Tabloul clinic include febră, dureri abdominale (abdomen acut), vărsături, eventual oprirea tranzitului şi hematochezie. La angiografie trunchiurile principale sunt permeabile, dar fluxul sanguin este absent în submucoasă, de aceea pentru diagnosticul definitiv este indicată laparoscopia, atunci când există suspiciune, mai ales că prognosticul pare mult mai bun atunci când intervenţia este precoce (3 ore de la debut). Uneori, numai reechilibrarea hemodinamică poate remite simptomele, de obicei mortalitatea depăşeşte 70%.

Perforaţia colonului are etiologie diferită în BCR - unde este generată de asocierea sorbitol-polistiren sulfonat, fecaloame şi de amiloidoză β2 globulinică - faţă de populaţia generală, unde cauzele principale sunt diverticulita şi obstrucţia. Tratamentul este chirurgical, iar mortalitatea mare. Frecvenţa mare a necrozei colonului (şi intestinului subţire) după administrarea de polistiren sulfonat în asociere cu sorbitol pe cale orală sau în clisme pentru tratamentul hiperpotasemiei impune folosirea de alternative (diuretice) sau înlocuirea sorbitolului cu un laxativ non-osmotic.

Pregătirea pentru colonoscopie cu fosfat de sodiu a fost asociată cu un risc mare de degradare a funcţiei renale, la pacienţi hipertensivi, cu RFG scăzut, hipovolemici



sau trataţi cu antagonişti ai sistemului renină angiotensină şi diuretice. Nu este clar dacă şi alte preparate folosite pentru pregătirea colonului au acelaşi efect.

Infecţia cu virusurile hepatitei B (VHB) şi C (VHC) poate determina BCR, are o prevalenţa mare la pacienţii cu BCR hemodializaţi şi ridică probleme la primitorii de grefe renale infectaţi sau care primesc grefe infectate cu virusuri hepatitice[153]. Infecţiile cu virusuri hepatitice reduc şansele de supravieţuire şi cresc riscul de ciroză sau neoplasm hepatic la bolnavii sub tratament substitutiv renal.

Diagnosticul infecţiei cu virusuri hepatitice este sugerat de creşterea alanin amino-transferazei (ALT). Determinarea anticorpilor anti-virali prin teste ELISA este un test de triaj, dar confirmarea şi monitorizarea infecţiei cu virusuri hepatitice este realizată prin determinarea calitativă (sau cantitativă) a ARN viral. Determinarea genotipului VHC este utilă pentru orientarea terapiei.

Măsurile nespecifice de prevenire au un rol fundamental în abordarea infecţiilor cu virusuri hepatitice. Status-ul viral trebuie cercetat din stadii incipiente ale BCR (obligatoriu la cei candidaţi la tratament substitutiv renal), bolnavii seronegativi pentru VHB trebuie vaccinaţi, iar măsurile de control al răspândirii virusurilor în serviciile medicale şi în centrele de dializă au o eficienţă demonstrată şi sunt absolut necesare.

Tratamentul infecţiei cu virusuri hepatitice are ca obiectiv *clearance*-ul persistent al acizilor nucleici virali din ser. Însă, este la fel de importantă limitarea leziunilor organelor ţintă, rinichiul şi ficatul. Tratamentul antiviral standard al infecţiei cu VHC constă în asocierea de interferon peghilat (IFN) cu ribavirină. Dozele trebuie adaptate la genotipul VHC (genotipurile 1 şi 4 au rată de răspuns de 45-50%, iar cele 2 şi 3, de 70-80% şi necesită doze mai mari de ribavirină) şi nivelului eRFG (din cauza acumulării, dozele de ribavirină trebuie reduse când eRFG scade)[154]. Adefovir şi tenofovir pot determina tubulopatie proximală toxică prin leziuni mitocondriale, asociată cu declin al RFG cronic sau acut[155]. Tratamentul anti-viral standard al infecţiei cu VHB constă în asocierea dintre interferon peghilat (IFN-Peg) şi lamivudină sau analogi ai nucleo(ti)zidelor, în doze care trebuie adaptate nivelului eRFG. La bolnavii transplantaţi este contraindicată administrarea de IFN.

Pancreatita acută; incidenţa pancreatitelor acute de 10 ori mai mare la pacienţii cu BCR dializaţi decât în populaţia generală[156]. Factorii patogenici principali ai pancreatitei din BCR sunt hipertrigliceridemia, hiperparatiroidismul secundar şi medicamentele, nu calculii biliari ca în populaţia generală. Tabloul clinic şi criteriile de diagnostic sunt similare celor din populaţia generală, dar mortalitatea este mai mare (poate atinge 50% faţă de 10% la cei fără BCR), dar rata recurenţelor este mică (9%).

Complicaţiile hematologice

Anemia renală

Anemia renală are o prevalenţă care creşte gradual de la 12% în stadiul 3a, până la peste 70% în stadiul 5 al BCR[157]. Patogenia anemiei renale include reducerea producţiei renale de eritropoietină şi a răspunsului seriei roşii la eritropoietină, deficitul de fier (absolut, relativ sau prin imobilizarea fierului în depozite) şi reducerea duratei de viaţă a hematiilor.

Anemia renală este moderată, normocromă, normocitară şi hiporegenerativă. Atunci când se adaugă deficit de fier, poate fi hipocromă sau microcitară. Este bine



tolerată clinic, dar în studii observaţionale a fost asociată cu reducerea şanselor de supravieţuire.

Nivelul hemoglobinei trebuie monitorizat în raport cu stadiul BCR şi atunci când hemoglobina scade sub 11-12 g/dl este necesară excluderea unei cauze secundare. Cea mai frecventă este deficitul de fier, întâlnit la mai mult de jumătate dintre pacienţii cu BCR nedializaţi şi la o treime dintre cei dializaţi. Alte situaţii - carenţa de vitamină B12 sau de acid folic, hemoliza, hiperparatiroidismul sever, boli de sânge - sunt rare.

Dacă există deficit de fier, acesta va fi tratat, de preferinţă cu preparate parenterale, deoarece absorbţia digestivă a fierului este redusă în BCR. Tratamentul cu agenţi stimulatori ai eritropoiezei poate fi început numai dacă hemoglobina este mai mică de 10-11 g/dl, are tendinţă descrescătoare şi deficitul de fier a fost corectat. Obiectivul tratamentului este de a menţine hemoglobina peste 10-11 g/dl, pentru a evita transfuziile, fără a depăşi intenţional 13 g/dl. Riscurile tratamentului cu eritropoietine - creşterea presiunii arteriale, accidente vasculare cerebrale, tromboza căii de abord vascular, progresie a neoplaziilor - sunt mai mari la bolnavii diabetici, cu antecendente de accidente vasculare cerebrale sau neoplazii.

Disfuncţia trombocitară

Tendinţa la sângerare este o caracteristică a BCR în stadii avansate (RFG <1 ml/min). Insă, în acelaşi timp, şi riscul evenimentelor tromboembolice creşte cu scăderea RFG: risc relativ 1,26 în BCR stadiul 1-2 şi 2,09 în stadiul 3+[158].

Defectul central trombocitar din uremie este reducerea adezivităţii plachetare, căreia i se adaugă disfuncţionalitatea complexului factor VIII - FvW, accentuând tendinţa la sângerare, situaţie asemănătoare cu cea observată în sindromul von Willebrand IIb[159]. Reducerea adezivităţii şi agregabilităţii plachetare poate rezulta şi din scăderea producţiei trombocitare de ADP şi TxA2, indusă de PGI2 (via cAMP) sau de NO (via GMP)[160]. De aceea, disfuncţia trombocitară din uremie mimează şi efectul administrării de aspirină[161].

Sângerările uremice sunt cutanate (purpură, echimoze, sângerări la locurile de puncţie venoasă) şi mucoase (epistaxis, hemoragii digestive, metroragii), pot afecta seroasele (hemopericard, hemotorax) sau organele (sîngerări intracraniene, retroperitoneale). Este caracteristică alungirea timpului de sângerare (peste 7 minute) cu timpii de protrombină şi de protrombină activată normali.

Tratamentul necesar în condiţii de hemoragii acute, ameninţătoare de viaţă sau post-operator, se face cu crioprecipitat şi masă eritrocitară la pacienţii care nu tolerează supraîncărcare volemică şi cu sânge integral proaspăt la ceilalţi. Poate fi utilă şi administrarea de desmopresină sau de estrogeni conjugaţi[162].

Tulburările mecanismelor de apărare

Determină o frecvenţă şi o gravitate mai mare a infecţiilor bacteriene şi virale, o incidenţă mai mare a neoplaziilor şi un răspuns slab la vaccinuri T-dependente (hepatită B). Pe de altă parte, pot fi responsabile de creşterea stresului oxidativ şi inflamaţie, dar şi de toleranţa mai bună a homogrefelor renale[163].

Retenţia de toxine uremice şi de citokine consecutivă reducerii severe a funcţiei renale generează mediul uremic, care induce diferenţierea preferenţială a celulelor stem hematopoietice spre celule aparţinând sistemului înnăscut în dauna celor ale sistemului adaptativ, fenomen asemănător celui de îmbătrânire şi care ar explica numărul mare de



polimorfonucleare şi monocite contrastând cu limfopenia observate în uremie. Pe de altă parte, mediul uremic poate afecta atât sistemul înnăscut - polimorfonuclearele şi monocitele sunt în număr mare şi prezintă semne de activare, produc mediatori ai inflamaţiei, dar sunt funcţional ineficiente (fagocitoză, şi bactericidie scăzute), cât şi pe cel adaptativ: limfocitele T şi B sunt în număr mic şi au semne de activare, dar raportul dintre celulele pro-inflamatorii şi cele care răspund specific (producţie de anticorpi, celule T efectorii) la stimulare antigenică este în favoarea celor pro-inflamatorii[164].

În plus, tendinţa la infecţii poate fi amplificată de o serie de factori favorizanţi care intervin la bolnavii uremici: co-morbidităţi (diabet zaharat), leziunile tegumentelor şi mucoaselor determinate de uremie, puncţiile venoase repetate, căile de abord pentru dializă, dismicrobismul - facilitat de tulburările de apărare, de antibioterapia repetată şi expunerea frecventă la flora de spital - şi tratamentul imunosupresiv la pacienţii transplantaţi.

Complicaţiile cutanate

Sunt întâlnite mai ales la bolnavii dializaţi, au de obicei un efect negativ semnificativ asupra calităţii vieţii, dar unele, - arteriolopatia calcifiantă uremică (calcifilaxia) şi dermopatia fibrozantă nefrogenă, - pot determina decesul.

Hiperpigmentarea tegumentelor este determinată de acumularea în derm a unor pigmenţi eliminaţi pe cale urinară (urocrom, uroeritrină) şi de produşi de oxidare a lipidelor. Arcul unghial (Terry) este observat la pacienţi cu uremie, dar este întâlnit relativ frecvent şi în populaţia generală. *Pielea uscată (xerozis) şi hiperkeratoza* sunt relativ frecvente, pot lua ocazional forma ihtiozei şi contribuie la patogenia pruritului uremie. Formarea de cristale de uree - *chiciura uremică* - prin evaporarea apei din sudoare este rar întâlnită, fiind specifică pacienţilor cu valori foarte mari ale ureei serice şi igienă deficitară[165].

Pruritul uremie apare la 40% dintre bolnavii dializaţi. Poate fi localizat sau generalizat, cu accentuare nocturnă. A fost asociat cu reducerea şanselor de supravieţuire[166]. La realizarea pruritului uremie pot participa: sindromul malnutriţie - inflamaţie - ateroscleroză, supraexpresia receptorilor opioizi μ în raport cu cei κ, creşterea concentraţiilor calciului în derm consecutiv hiperparatiroidismului secundar, uscăciunea pielii rezultând din atrofia glandelor sebacee, secreţia sudoripară modificată şi anomaliile de arborizaţie a filetelor nervoase cutanate de tip C[165]. Este recomandată abordarea terapeutică gradată. Optimizarea tratamentului prin dializă, utilizarea membranelor cu biocompatibilitate înaltă, controlul hiperparatiroidismului secundar şi ameliorarea stării de nutriţie sunt primele măsuri indicate[165]. Tratamentul topic este pasul următor: emoliente ale pielii cu un conţinut mare de apă, în caz de eşec fiind recomandată suplimentarea emolientelor cu ulei de primulă, de floarea-soarelui sau de măsline şi uleiuri de baie conţinând lipide naturale şi endocanabioizi. Tratamentul corporal general cu raze ultraviolete cu bandă largă (280-315 nm), 3 şedinţe pe săptămână, 8-10 şedinţe în total, poate ameliora pruritul pentru câteva luni. Gabapentin (100-300 mg, după şedinţa de dializă) a redus pruritul în câteva studii controlate. Util pare şi cărbunele activat, ca şi talidomida (controlul inflamaţiei), recomandate în pruritul sever.

Arteriolopatia calcificantă uremică (calcifilaxia) este legată patogenic de dezechilibrul dintre inhibitori şi activatorii calcificării vasculare (vezi **Tulburările metabolismului mineral).** Leziunea caracteristică include ulceraţia epidermică, necroza dermului



şi calcificările mediei vaselor arteriale mici dermice şi hipodermice, dar biopsia cutanată este rar practicată din cauza vindecării dificile a plăgii. Tratamentul constă în primul rând în îngrijirea meticuloasă a leziunilor (toaleta chirurgicală), antibioterapie şi analgezie. În al doilea rând, trebuie corectate tulburările metabolismului fosfo-calcic, întreruptă administrarea chelatorilor de fosfaţi calcici, a derivaţilor vitaminei D şi a anticoagulantelor dicumarinice. Paratiroidectomia ameliorează evoluţia leziunilor şi trebuie practicată rapid. Tiosulfatul de sodiu prin chelarea calciul şi acţiunea antioxidantă poate fi util. Au mai fost încercaţi cu rezultate bune bifosfonaţii (prin inhibiţia procesului de calcificare şi a inflamaţiei) şi Oxigenoterapia hiperbară (favorizează vindecarea plăgilor şi reduce riscul infecţiilor)[165].

Dermopatia fibrozantă nefrogenă este o afecţiune asemănătoare sclerozei sistemice, extrem de rară (sub 400 de cazuri comunicate), legată cauzal de administrarea substanţelor de contrast pentru imagistica prin rezonanţă magnetică care conţin gadolinium. Macromoleculele conţinând gadolinium sunt retenţionate în BCR şi disociază, formând microparticule insolubile cu fosfaţii, care sunt apoi preluate de macrofage. Macrofagele interacţionează cu fibroblaştii dermici, care devin secretori de mucină, procese amplificate de acidoză şi inflamaţie. Debutează ca papule, noduli sau plăci eritematoase indurate, edemaţiate, cu dispoziţie simetrică la nivelul coapselor, gambelor, antebraţelor sau al încheieturii mâinilor, care confluează în zile - săptămâni, pielea îngroşându-se pronunţat, pînă la o consistenţă lemnoasă şi capătă aspectul de „coajă de portocală”. Leziunile progresează proximal, mobilizarea membrelor afectate este limitată şi dureroasă. Deşi nu determină direct decesul, din cauza complicaţiilor, este asociată cu o mortalitate de 30%[165]. Nu există un tratament eficient, dar unii pacienţi răspund la doze mari de prednison. De aceea, măsurile de prevenţie, adică evitarea explorărilor cu gadolinium la pacienţi cu BCR, au un rol primordial.

Complicaţiile neuro-psihice

Polineuropatia periferică uremică are ca substrat demielinizarea şi degenerescenţa axonală indusă fie de mediul uremic sau de hiperparatiroidism, fie de co-morbidităţi (diabet zaharat, ateroscleroză) sau de carenţe vitaminice sau de fier[167]. Deşi poate fi decelată când creatinina creşte peste 2 mg/dl prin reducerea vitezei de conducere, este simptomatică („tălpi fierbinţi”) la numai 9%, dar devine dizabilitantă la 13%[168]. Este senzitivo-motorie şi are evoluţie centripetă, simetrică.

Encefalopatia uremică este considerată ca având natură dismetabolică, fiind probabil produsă de compuşi biguanidinici retenţionaţi în uremie care interferă cu pompele ionice sau se comportă ca falşi neurotransmiţători. Se instalează progresiv la pacienţi cu RFG sub 15 ml/min (apariţia fiind favorizată de tulburările hidro-electrolitice şi acido-bazice). Evoluează de la apatie, la tulburări de concentrare, inversarea ritmului somnului, confuzie, delir şi comă. Sunt asociate şi tulburări motorii, aterixis, mioclonii, rar convulsii tonico-clonice. Constituie indicaţie pentru iniţierea de urgenţă a dializei[167].

Alterarea cognitivă are ca substrat rarefierea substanţei albe encefalice (leukoaraiosis) şi infarcte subclinice, iar în stadii mai avansate şi atrofia corticală, determinate în principal de afectarea arterelor mici ale creierului, arterio- sau aterosclerotică, ale cărei consecinţe sunt amplificate de anemie şi de variaţiile volemiei induse de hemodializă. La persoanele cu RFG sub 60 ml/min, riscul alterării cognitive este cu 23% mai mare, iar progresia în timp a alterării mai accelerată, decât la cele cu funcţie



renală normală. La bolnavi hemodializaţi cu vârste peste 55 de ani, comparativ cu populaţia generală de aceeaşi vârstă probabilitatea alterării cognitive era de peste 3 ori mai mare. Numai 13% dintre bolnavii hemodializaţi investigaţi aveau funcţii cognitive normale, 40% aveau deficite majore compatibile cu demenţa, dar deficitul cognitiv era înregistrat în diagnostic la numai 3%[169]. Deci, deficitul cognitiv este frecvent sever, dar rar diagnosticat.

Delirul; apariţia delirului la pacienţi cu BCR avansată poate fi pusă pe seama afectării cerebro-vasculare, a dezechilibrelor osmolare şi acido-bazice exacerbate la iniţierea tratamentului prin dializă şi a medicamentelor a căror farmacocinetică este modificată în insuficienţa renală (morfină, gabapentin, aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cefalosporine). Un factor precipitant important îl constituie şi spitalizarea, mai ales la pacienţii cu alterare cognitivă moderată[167].

Tratamentul alterărilor cognitive şi al delirului presupune depistarea - grevată de lipsa de consens asupra testelor psihometrice - educarea pacientului şi a familiei, suport non-farmacologic şi abia apoi tratament medicamentos. Perioadele de delir pot fi tratate cu haloperidol, risperidona sau olanzapină, administrate pentru perioade scurte de timp[167].

Depresia afectează până la o treime dintre pacienţii cu BCR, mult mai frecvent decât în populaţia generală (2-4%) sau în alte boli cronice (14% la cei cu insuficienţă cardiacă)[167]. Depresia este un predictor independent al mortalităţii la bolnavii dializaţi, probabil din cauza asocierii cu non-aderenţa şi abandonului tratamentului prin dializă şi a suicidului frecvent (de 15 ori mai frecvent decât în populaţia generală). Pe de altă parte, depresia este în relaţie biunivocă cu inflamaţia şi malnutriţia: inflamaţia este mai frecventă la cei deprimaţi, iar depresia poate creşte gradul inflamaţiei şi accentua malnutriţia. Nivelurile serice scăzute ale serotoninei sunt caracteristice depresiei şi pot creşte agregabilitatea reversibilă plachetară. Tratamentul este asemănător celui recomandat populaţiei generale: terapie cognitivă comportamentală, urmată de administrarea de inhibitori ai recaptării serotoninei.

Administrarea medicamentelor în Boala cronică de rinichi

Deficitul funcţional renal poate modifica mult efectele medicamentelor prin reducerea excreţiei pe cale urinară (a medicamentelor sau a metaboliţilor lor) şi prin reducerea legării lor de proteinele plasmatice, rezultând niveluri serice mai înalte, potenţarea acţiunii şi/sau a efectelor adverse. În acelaşi timp, poate fi modificată şi interacţiunea cu receptorii tisulari, determinând diminuarea sau exacerbarea efectului farmacodinamic. De aceea, dozele trebuie ajustate în funcţie de nivelul eRFG.

Pe de altă parte, medicamentele sau metaboliţii lor pot avea efect nefrotoxic, direct sau mediat de acţiunea lor farmacodinamică. În plus, metodele de tratament substitutiv renal pot modifica relaţia organism - medicamente.

De aceea, prescrierea corectă a medicamentelor în BCR presupune următorii paşi:

1) Cu cât numărul medicamentelor administrate este mai mare, cu atât se reduce aderenţa la schema terapeutică şi creşte riscul reacţiilor adverse neaşteptate. De aceea, primul pas este identificarea condiţiei patologice care necesită *neapărat* tratament, definirea unui obiectiv terapeutic şi a criteriilor clinice sau de laborator în funcţie de



care este evaluat răspunsul terapeutic. În plus, trebuie preferate medicamentele administrate în priză unică, pentru a reduce cât mai mult numărul de comprimate care vor fi administrate într-o zi;

2) Alegerea, în funcţie de obiectivul terapeutic, a medicamentului care are comportamentul farmacologic cel mai puţin modificat de insuficienţa renală şi potenţialul toxic, renal şi extrarenal, minim (tabelul 25.9). Pentru aceasta, trebuie analizate cu atenţie indicaţiile, contraindicaţiile, efectele adverse şi modificările de doze impuse de insuficienţa renală înscrise de producătorul medicamentului în prospect;

Tabelul 25.9. Precauţii în administrarea unor medicamente în Boala cronică de rinichi[2]

Medicamente	**Precauţii**
Antagonişti ai sistemului renină angiotensină aldosteron (anti-reninice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocanţi ai receptorilor angiotensinei II, antagonişti ai aldosteronului)	• De evitat la pacienţii suspectaţi de stenoză a arterei renale. • Atunci când eRFG este sub 45 ml/min, este recomandată iniţierea tratamentului cu doza minimă. • Este recomandată măsurarea eRFG şi a potasiului seric după o săptămână de la iniţierea tratamentului sau după creşterea dozelor. • Tratamentul va fi întrerupt temporar în caz de boli intercurente, administrarea planificată a substanţelor de radiocontrast, pregătirea colonului pentru colonoscopie sau preoperator. • Administrarea nu va fi oprită de rutină atunci când eRFG scade sub 30 ml/min, deoarece au în continuare efect reno-protector.
Beta-blocante	• Este recomandată reducerea cu 50% a dozelor atunci când eRFG scade sub 30 ml/min.
Digoxină	• Este recomandată ajustarea dozei în funcţie de nivelul plasmatic.
Analgezice Antiinflamatoare non-steroidiene	• De evitat când eRFG scade sub 30 ml/min. • Tratamentul prelungit este contraindicat atunci când eRFG scade sub 30 ml/min. • De evitat asocierea cu antagonişti ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron. • Nu vor fi prescrise la pacienţi trataţi cu litiu.
Opioizi	• Dozele vor fi reduse când eRFG scade sub 60 ml/min. • Vor fi utilizaţi cu precauţie la pacienţi cu eRFG sub 15 ml/min.
Antibiotice **• Penicilina**	• Risc de cristalurie când eRFG este sub 15 ml/min şi sunt administrate doze mari. • Neurotoxicitea când eRFG este sub 15 ml/min şi sunt administrate doze mari.
• Aminoglicozide	• Este recomandată reducerea dozelor sau mărirea intervalului dintre prize atunci când eRFG scade sub 60 ml/min. • Este recomandată monitorizarea nivelului seric. • Este contraindicată asocierea cu alţi agenţi ototoxici (furosemid).
• Macrolide	• Este recomandată reducerea dozelor cu 50% când eRFG scade sub 30 ml/min.
• Fluorochinolone	• Este recomandată reducerea dozelor cu 50% când eRFG scade sub 15 ml/min.
• Tetracicline	• Este recomandată reducerea dozelor când eRFG scade sub 45 ml/min. • Pot creşte retenţia azotată.



Tabelul 25.9. *(continuare)*

Medicamente	Precauţii
• **Antifungice**	• Amfotericina poate fi administrată atunci când eRFG sub 60 ml/min, numai dacă nu există alternativă terapeutică. • Este recomandată reducerea dozelor de întreţinere de fluoconazol cu 50% când eRFG scade sub 45 ml/min. • Este recomandată reducerea dozelor de fluocitocină când eRFG scade sub 60 ml/min.
Antidiabetice • **Sulfoniluree**	• Este recomandată evitarea agenţilor care sunt excretaţi predominant pe cale renală (gliburid, glibenclamid). • Poate fi indicată reducerea dozelor chiar şi pentru agenţii care sunt metabolizaţi şi excretaţi hepatic (gliclazidă, glichidonă).
• **Insulină**	• Este parţial metabolizată renal şi poate fi necesară reducerea dozelor când eRFG scade sub 30 ml/min.
• **Metformin**	• Probabil, poate fi utilizat în siguranţă când eFRG este mai mare de 45 ml/min. • Când eRFG scade sub 45 ml/min este recomandată revizuirea administrării. • Probabil, ar trebui evitat când eRFG scade sub 30 ml/min, dar dacă filtratul glomerular este stabil, poate fi administrat în funcţie de raportul risc-beneficiu. • Este recomandată întreruperea în cazul în care apar simptome acute.
Hipolipemiante • **Statine**	• Administrarea la pacienţi cu eRFG sub 30 (15) ml/min sau sub dializă nu creşte riscul toxicităţii. Poate fi necesară ajustarea dozelor.
• **Fibraţi**	• Poate creşte creatinina serică cu 0,13 mg/dl, probabil prin competiţie pentru excreţia tubulară
Antineoplazice • **Cisplatin**	• Este recomandată reducerea dozei atunci când eRFG scade sub 60 ml/min. • Este contraindicat atunci când eRFG scade sub 30 ml/min.
• **Melfalan**	• Este recomandată reducerea dozei atunci când eRFG scade sub 60 ml/min.
• **Metotrexat**	• Este recomandată reducerea dozei atunci când eRFG scade sub 60 ml/min. • De evitat, dacă este posibil, atunci când eRFG scade sub 15 ml/min.
Anticoagulante • **Heparină cu masă moleculară mică**	• Este recomandată reducerea dozei la jumătate atunci când eRFG scade sub 30 ml/min. • La pacienţii cu risc mare de sângerare este recomandată trecerea pe heparină convenţională sau monitorizarea nivelului plasmatic al factorului Xa. Reducerea dozei atunci când eRFG scade sub 60 ml/min.
• **Warfarină**	• Risc crescut de sângerare atunci când eRFG scade sub 30 ml/min. • Este recomandată reducerea dozelor şi monitorizare atentă, atunci când eRFG scade sub 30 ml/min.
Alte medicamente • **Litiu**	• Nefrotoxic (disfuncţii tubulare) după tratament prelungit, chiar dacă nivelurile sunt menţinute în domeniul terapeutic. • Este recomandată monitorizarea nivelurilor eRFG, electroliţilor şi litiului la 6 luni. • Asocierea cu anti-inflamatorii non-steroidiene este contraindicată.

Informaţii detaliate despre ajustarea dozelor pot fi găsite la http://www.aafp.org/afp/2007/0515/pl487.html.

3) Ajustarea dozei medicamentelor alese se poate face fie prin reducerea dozei la fiecare priză (indicată mai ales în cazul antihipertensivelor, anticoagulantelor şi antidiabeticelor), fie prin mărirea intervalului dintre administrări (medicamente cu timp de înjumătăţire lung), în funcţie de:



a. Nivelul eRFG; în general niveluri mai mari de 60 ml/min nu impun modificări ale dozelor, în timp ce valori mai mici de 30 ml/min impun ajustări importante sau chiar contraindică anumite medicamente. De remarcat că în cazul variaţiei mari de la o zi la alta a creatininei serice, ecuaţiile utilizate pentru estimarea RFG nu sunt valide;

b. Masa corporală; în cazul edemelor se scad din masa corporală actuală 5 kg dacă există numai edeme pretibiale, 10-15 kg dacă edemele sunt generalizate şi 20 kg dacă există revărsate seroase. La persoanele obeze, masa corporală va fi calculată cu ajutorul formulei:

$$\mathbf{MCI} = 50 + 0{,}75\left(\hat{I} - 150\right) + \frac{V - 20}{4}$$

(pentru femei, se înmulţeşte cu 0,90), în care MCI - masa corporală ideală, Î - înălţimea în cm; V - vârsta în ani.

c. Starea funcţională a altor organe care ar influenţa parametrii farmacocinetici; de exemplu, afectarea concomitentă a ficatului impune reducerea dozelor cu încă 20%.

Ajustarea dozei medicamentelor se poate face fie prin reducerea dozei la fiecare priză (indicată mai ales în cazul antihipertensivelor, anticoagulantelor şi antidiabeticelor), fie prin mărirea intervalului dintre administrări (medicamente cu timp de înjumătăţire lung).

d. Hemodializa şi dializa peritoneală modifică atât eliminarea, cât şi distribuţia medicamentelor. Şi aceste efecte trebuie luate în calcul atunci când se face prescrierea;

e. În general, mai ales în cazul antibioticelor, dozele de încărcare trebuie să fie cele normale, ajustarea se face pentru dozele de întreţinere;

4) După iniţierea tratamentului, pacientul va fi urmărit cu atenţie atât pentru atingerea obiectivelor terapeutice propuse, cât şi pentru a surprinde eventualele modificări neaşteptate ale evoluţiei care pot fi atribuite efectelor adverse. În cazul medicamentelor cu fereastră terapeutică mică (digoxin, aminoglicozide, unele imunosupresoare), este indicată monitorizarea nivelurilor plasmatice, iar în cazul celor cu potenţial nefrotoxic, monitorizarea eRFG[170].

5) Preparatele din plante şi suplimentele medicale nutriţionale care pot fi eliberate fără prescripţie sunt contraindicate pacienţilor cu BCR[2].

Pregătirea pentru iniţierea tratamentului substitutiv renal

Atunci când complicaţiile determinate de declinul funcţional renal pun în pericol supravieţuirea pacienţilor intră în discuţie tratamentul substitutiv renal prin hemodializă, dializă peritoneală sau transplant renal. Aceste metode sunt complementare şi trebuie recomandate astfel încât să poată fi obţinută cea mai bună recuperare a pacientului cu cele mai mici costuri. Cele mai bune rezultate în termeni de calitate a vieţii şi supravieţuire le are transplantul renal, în timp ce hemodializa şi dializa peritoneală au rezultate similare, acceptabile. De aceea, oportunitatea transplantului trebuie analizată în fiecare caz, iar pacienţii eligibili - cei fără cancer activ, fără infecţii active (virusuri hepatitice, HIV, tuberculoză) şi fără afecţiuni care determină reducerea la sub 2 ani a şanselor de supravieţuire - trebuie înscrişi pe listele de aşteptare[178].



Toate cele trei metode presupun pregătirea bolnavilor înainte de iniţiere: transplantul renal - evaluare aprofundată şi serotipare, hemodializa - realizarea căii de abord vascular, dializa peritoneală - inserarea cateterului peritoneal şi instruirea bolnavilor în tehnică. De asemenea, toate metodele de tratament substitutiv renal presupun implicarea directă a pacientului. În plus, există puţine contraindicaţii medicale absolute pentru fiecare dintre metode. De aceea, este esenţial ca bolnavul să înţeleagă avantajele şi dezavantajele fiecărei metode şi să o aleagă în cunoştinţă de cauză pe aceea care i se potriveşte cel mai bine. Mai mult, iniţierea în condiţii de urgenţă a dializei este asociată cu un prognostic defavorabil atât pe termen scurt, cât şi pe termen lung. Ca urmare, planificarea pentru iniţierea tratamentului substitutiv renal trebuie făcută atunci când eRFG începe să scadă sub 30 ml/min, iar pregătirea propriu-zisă, atunci când eRFG este sub 20 ml/min[2].

Începerea tratamentului prin dializă este indicată atunci când eRFG este cuprins între 10 şi 5 ml/min sau atunci când apar simptome care pot fi atribuite uremiei - serozite, anomalii cognitive, malnutriţie refractară la intervenţie dietetică - respectiv tulburări ale echilibrului acido-bazic sau hidric (HTA, edeme) care nu pot fi corectate prin tratament conservator. Transplantul renal poate fi practicat la pacienţi dializaţi sau nu (transplant renal pre-emptiv, care intră în discuţie la pacienţii cu eRFG sub 15-20 ml/min la care este dovedită progresia ireversibilă a BCR în cele 6-12 luni precedente)[2, 178].

La pacienţii cu vârste biologice înaintate, cu multiple co-morbidităţi, dializa nu creşte semnificativ şansele de supravieţuire, dar reduce calitatea vieţii. În aceste situaţii tratamentul paliativ este discutat ca opţiune alternativă.

Modele de îngrijire a Bolii cronice de rinichi

Îngrijirea pacienţilor cu BCR este multidisciplinară[2]. În principiu, depistarea pacienţilor cu BCR, monitorizarea şi îngrijirea celor cu risc mic-mediu revin medicilor de familie, în timp ce aceia cu risc mare-foarte mare sunt monitorizaţi şi trataţi de specialişti nefrologi. Trimiterea pentru consult nefrologic a pacienţilor cu BCR, poate fi necesară în unele situaţii imediat sau de urgenţă (tabelul 25.10).

Tabelul 25.10. Indicaţiile de trimitere pentru consult nefrologic a pacienţilor cu BCR[2, 3]

Trimitere imediată (risc foarte mare de evoluţie nefavorabilă pe termen scurt în absenţa asistenţei nefrologice)	• Injurie acută rinichiului (creşterea de 1,5 ori a creatininei serice în interval de 7 zile) • Criză hipertensivă (>180/120 mmHg) • eRFG <15 ml/min • Tulburări hidro-electrolitice sau acidoză severă
Trimitere de urgenţă (precizarea rapidă a diagnosticului permite intervenţia terapeutică adecvată)	• Hematurie non-urologică + cilindri hematiei + albuminurie 300 mg/g Cr ± HTA (sindrom nefritic) • Albuminurie >3000 mg/g + hipoalbuminemie ± edeme ± HTA (sindrom nefrotic) • HTA rezistentă la tratament (>4 anti-hipertensive) • Progresie accelerată a BCR (reducere a eRFG: 5 ml/an)
Trimitere de rutină (este necesară asistenţă nefrologică)	• BCR cu risc mare - foarte mare • Hematurie persistentă non-urologică • Nefropatii ereditare • Suspiciune de boală sistemică (de exemplu, LES) • Litiază renală recurentă sau extensivă • Anemie (Hb <10 g/dl), hiperkaliemie, acidoză, hiperfosfatemie persistente



Co-morbiditățile frecvente în BCR - diabet zaharat, afecțiuni cardio-vasculare - impun implicarea în îngrijire și a medicilor cu alte specialități (diabetologie, cardiologie). De asemenea, mai ales atunci când eRFG scade sub 30-20 ml/min, consilierea dietetică și psihologică (pentru alegerea metodei de tratament substitutiv renal) sunt importante și devin necesare[2].

Co-morbiditățile frecvente în BCR - diabet zaharat, afecțiuni cardio-vasculare - impun implicarea în îngrijire și a medicilor cu alte specialități (diabetologie, cardiologie). De asemenea, mai ales atunci când eRFG scade sub 30-20 ml/min, consilierea dietetică și psihologică (pentru alegerea metodei de tratament substitutiv renal) sunt importante și devin necesare[2].

Atunci când îngrijirea pacienților cu BCR este coordonată de nefrolog printr-o asistentă medicală specializată, se poate obține reducerea importantă a morbidității necesitând spitalizare (-31%) și a mortalității cardio-vasculare (-12%), precum și creșterea calității vieții cu scăderea cheltuielilor de îngrijire. Mai mult, sunt prevenite complicațiile legate de inițierea neplanificată, de urgență, a dializei[171-173].

Bibliografie

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis; 2002;39:S 1-266.
2. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter, Suppl 2013:1-150.
3. Covic A MG, Gluhovschi G, Schiller A, Mircescu G et al. Ghiduri de practică medicală - Boala Cronică de Rinichi. București: Editura Curtea Veche; 2007.
4. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis; 2003;41:1-12.
5. USRDS Annual Report 2012 at http://www.usrds.org/2012/pdf/vl_chl_12.pdf.
6. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. J Am Soc Nephrol; 2003;14:S131-138.
7. Zhang L, Zhang P, Wang F et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. Am J Kidney Dis; 2008;51:373-384.
8. Cepoi V, Onofriescu M, Segall L, Covic A. The prevalence of chronic kidney disease in the general population in Romania: a study on 60,000 persons. Int Urol Nephrol 2012;44:213-220.
9. Grams ME, Chow EK, Segev DL, Coresh J. Lifetime incidence of CKD stages 3-5 in the United States. Am J Kidney Dis; 2013;62:245-252.
10. Berry JD, Dyer A, Cai X et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. New Engl J Med; 2012;366:321-329.
11. Lifetime Risk of Developing or Dying From Cancer, at http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/life- time-probability-of-developing-or-dying-from-cancer.)
12. O'Hare AM, Batten A, Burrows NR et al. Trajectories of kidney function decline in the 2 years before initiation of long-term dialysis. Am J Kidney Dis; 2012;59:513-522.
13. Reutens AT, Bonnet F, Lantieri O, Roussel R, Balkau B, Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome Study G. The association between cystatin C and incident type 2 diabetes is related to central adiposity. Nephrol Dial Transplant; 2013;28:1820-1829.
14. Sahakyan K, Lee KE, Shankar A, Klein R. Serum cystatin C and the incidence of type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2011;54:1335-1340.



15. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. New Engl J Med; 2013;369:932-943.
16. Craig JC, Barratt A, Cumming R, Irwig L, Salkeld G. Feasibility study of the early detection and treatment of renal disease by mass screening. Internal medicine journal 2002;32:6-14.
17. Atthobari J, Asselbergs FW, Boersma C et al. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent fosinopril treatment to prevent cardiovascular events: A pharmacoeconomic analysis linked to the prevention of renal and vascular endstage disease (PREVEND) study and the prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial (PREVEND IT). Clin Ther 2006;28:432-444.
18. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. New Engl J Med; 1982;307:652-659.
19. Remuzzi A, Gagliardini E, Sangalli F et al. ACE inhibition reduces glomerulosclerosis and regenerates glomerular tissue in a model of progressive renal disease. Kidney Int 2006;69:1124-1130.
20. Ruggenenti P, Perticucci E, Cravedi P et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. J Am Soc Nephrol; 2008;19:1213-1224.
21. Hou FF, Xie D, Zhang X et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. J Am Soc Nephrol 2007;18:1889-1898.
22. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. New Engl J Med; 2003;348:383-393.
23. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. Lancet 1999;354:359-364.
24. Swift PA, Markandu ND, Sagnella GA, He FJ, MacGregor GA. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. Hypertension 2005;46:308-312.
25. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. BMJ 201 l;343:d4366.
26. Mircescu G CA, Serafinceanu C, Stancu S, Moţa E. Ghiduri de practică medicală -Nutriţia în Boala Cronică de Rinichi. Bucureşti: Editura Curtea Veche; 2007.
27. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. The Cochrane database of systematic reviews 2009:CD001892.
28. Mircescu G, Garneata L, Stancu SH, Capusa C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. J Ren Nut 2007;17:179-188.
29. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmaeili A, Ibrahim HN. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. Nephrol Dial Transplant; 2010;25:1 173-1 183.
30. Bolignano D, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. Nephrol Dial Transplant; 2013;28 Suppl 4:iv82-98.
31. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. The Cochrane database of systematic reviews 201LCD003236.
32. Kosmadakis GC, John SG, Clapp EL et al. Benefits of regular walking exercise in advanced predialysis chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant; 2012;27:997-1004.
33. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. Kidney Int 2011;80:516-523.
34. Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. J Am Soc Coll Card; 2014;64:588-597.
35. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. New Engl J Med; 2013;369:1892-1903.
36. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? Archives of internal medicine 2000;160:685-693.



37. Ogihara T. Antihypertensive treatment guideline for elderly hypertension. Nihon rinsho Japan J Clin Med 2001;59:919-926.
38. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, Investigators AS. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. New Engl J Med; 2008;358:2433-2446.
39. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. New Engl J Med; 2012;367:2204-2213.
40. Epstein M, Williams GH, Weinberger M et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:940-951.
41. Epstein M. Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogating progressive renal disease. The American journal of medicine 2006;119:912-919.
42. Sica DA. Diuretic use in renal disease. Nat Rev Nephrol 2012;8:100-109.
43. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011;377:2181-2192.
44. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. The Cochrane database of systematic reviews 2014;5:CD007784.
45. Kidney Disease: Improving GlobalOutcomes (KDIGO) Lipid Work G roup. Kidney Int 2013;Suppl. 3:259-305.
46. Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. Comparative effects of cerivastatin and fenofibrate on the atherogenic lipoprotein phenotype in proteinuric renal disease. J Am Soc Nephrol; 2001;12:341-348.
47. Group AC, Patel A, MacMahon S et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. New Engl J Med; 2008;358:2560-72.
48. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet 2010;376:419-430.
49. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. New Engl J Med; 2009;360:129-139.
50. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. The Cochrane database of systematic reviews 2013;1 LCD008143.
51. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. Am J Kidney Dis; 2012;60:850-886.
52. Joy MS, Cefalu WT, Hogan SL, Nachman PH. Long-term glycémie control measurements in diabetic patients receiving hemodialysis. Am J Kidney Dis; 2002;39:297-307.
53. Hung SC, Kuo KL, Peng CH et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. Kidney Int 2014;85:703-709.
54. Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND. Salt-sensitive hypertension—update on novel findings. Nephrol Dial Transplant; 2007;22:992-995.
55. Tsai YC, Tsai JC, Chen SC et al. Association of fluid overload with kidney disease progression in advanced CKD: a prospective cohort study. Am J Kidney Dis; 2014;63:68-75.
56. Essig M, Escoubet B, de Zuttere D et al. Cardiovascular remodelling and extracellular fluid excess in early stages of chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant; 2008;23:239-48.
57. Vasavada N, Agarwal R. Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. Kidney Int 2003;64:1772-1779.
58. Wilcox CS. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. J Am Soc Nephrol; 2002;13:798-805.
59. Palmer BF. Approach to fluid and electrolyte disorders and acid-base problems. Primary care 2008;35:195-213.
60. Palmer BF. A physiologic-based approach to the evaluation of a patient with hyperkalemia. Am J Kidney Dis; 2010;56:387-393.
61. Shingarev R, Allon M. A physiologic-based approach to the treatment of acute hyperkalemia. Am J Kidney Dis; 2010;56:578-584.



62. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. Am J Kidney Dis; 2005;45:978-993.
63. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. Nephrol Dial Transplant; 2009;24:1232-1237.
64. Vashistha T, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Torlen K, Mehrotra R. Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: relationship with all-cause and cause-specific mortality. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:254-264.
65. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:371-381.
66. Abramowitz MK, Melamed ML, Bauer C, Raff AC, Hostetter TH. Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:714-20.
67. Chen W, Abramowitz MK. Treatment of metabolic acidosis in patients with CKD. Am J Kidney Dis; 2014;63:311-317.
68. Bricker NS, Fine LG, Kaplan M, Epstein M, Bourgoignie JJ, Light A. "Magnification phenomenon" in chronic renal disease. New Engl J Med; 1978;299:1287-1293.
69. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2009:S34-42.
70. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol; 2005;16:2205-2215.
71. Isakova T, Xie H, Yang W et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. JAMA 2011;305:2432-2439.
72. Canziani ME, Tomiyama C, Higa A, Draibe SA, Carvalho AB. Fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease: bridging the gap between bone mineral metabolism and left ventricular hypertrophy. Blood purification 2011;31:26-32.
73. Scialla JJ, Xie H, Rahman M et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. J Am Soc Nephrol; 2014;25:349-360.
74. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1535-1541.
75. Levin A, Li YC. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? Kidney Int 2005;68:1973-1981.
76. Andress DL. Vitamin D treatment in chronic kidney disease. Seminars in dialysis 2005;18:315-321.
77. Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int 2007;71:31-38.
78. Johal M, Levin A. Vitamin D and parathyroid hormone in general populations: understandings in 2009 and applications to chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1508-1514.
79. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009;76: S1—S130.
80. Moe S, Drueke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006;69:1945-1953.
81. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol; 2008;19:213-216.
82. Ketteler M, Rothe H, Kruger T, Biggar PH, Schlieper G. Mechanisms and treatment of extraossfcous calcification in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2011;7:509-516.
83. Amann K. Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1599-1605.
84. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. Atherosclerosis 1997;132:245-250.
85. Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. J Am Acad Dermatol 2007;56:569-579.



86. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. Kidney Int 2005;68:1815-1824.
87. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. Nephrol Dial Transplant; 2012;27:3270-3278.
88. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL et al. Survival predictibility of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int 2006;70:771-780.
89. Raggi P, Chertow GM, Torres PU et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. Nephrol Dial Transplant; 2011;26:1327-1339.
90. Chertow GM, Block GA et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med; 2012;367:2482-2494.
91. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. Kidney Int 2004;66:2010-2016.
92. Goldenstein PT, Elias RM, Pires de Freitas do Carmo L et al. Parathyroidectomy improves survival in patients with severe hyperparathyroidism: a comparative study. PloS one 2013;8:e68870.
93. Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B et al. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death. J Gen Int Med 2011;26:379-385.
94. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. J Am Soc Coll Card; 2003;41:47-55.
95. Nitsch D, Grams M, Sang Y et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. BMJ 2013;346:f324.
96. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. Kidney Int 1996;49:1428-1434.
97. Drueke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. Nat Rev Nephrol 2010;6:723-735.
98. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography. Kidney Int 1984;25:653-659.
99. Ritz E, Strumpf C, Katz F, Wing AJ, Quellhorst E. Hypertension and cardiovascular risk factors in hemodialyzed diabetic patients. Hypertension 1985;7:11118-124.
100. Iseki K, Fukiyama K. Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. The Okinawa Dialysis Study Group. Am J Kidney Dis; 2000;36:820-825.
101. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. New Engl J Med; 2004;351:1285-1295.
102. Mircescu G. Oxidative stress: an accomplice to uremic toxicity? J Renal Nut; 2006;16:194-198.
103. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. Lancet 2001;358:2113-2117.
104. Baylis C. Arginine, arginine analogs and nitric oxide production in chronic kidney disease. Nat Clin Pract Nephrol 2006;2:209-220.
105. Meijers BK, Van Kerckhoven S, Verbeke K et al. The uremic retention solute p-cresyl sulfate and markers of endothelial damage. Am J Kidney Dis; 2009;54:891-901.
106. Kitiyakara C, Gonin J, Massy Z, Wilcox CS. Non-traditional cardiovascular disease risk factors in end-stage renal disease: oxidate stress and hyperhomocysteinemia. Curr op nephrol hypertension 2000;9:477-487.
107. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. Sem Dial 2002;15:329-337.
108. Vaziri ND, Navab M, Fogelman AM. HDL metabolism and activity in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2010;6:287-296.
109. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S et al. Serum triglycerides and risk for death in Stage 3 and Stage 4 chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant; 2012;27:3228-3234.
110. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. J Am Soc Nephrol; 2005;16:529-538.



111. Rizk DV, Gutierrez O, Levitan EB et al. Prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarctions in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant; 2012;27:3482-3488.
112. de Lemos JA, Hillis LD. Diagnosis and management of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. J Am Soc Nephrol; 1996;7:2044-2054.
113. Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M, Thompson CR, Levin A. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. Circulation 2005;112:3088-3096.
114. Wang AY, Lai KN. Use of cardiac biomarkers in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol; 2008;19:1643-1652.
115. Guerrero A, Montes R, Munoz-Terol J et al. Peripheral arterial disease in patients with stages IV and V chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant; 2006;21:3525-3531.
116. Su HM, Lin TH, Hsu PC et al. Association of bilateral brachial-ankle pulse wave velocity difference with peripheral vascular disease and left ventricular mass index. PloS one 2014;9:e88331.
de Vinuesa SG, Ortega M, Martinez P, Goicoechea M, Campdera FG, Luno J. Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: prevalence and related risk factors.
Kidney Int Suppl 2005:S44-47.
117. Garimella PS, Hart PD, O'Hare A, DeLoach S, Herzog CA, Hirsch AT. Peripheral artery disease and CKD: a focus on peripheral artery disease as a critical component of CKD care. Am J Kidney Dis; 2012;60:641-654.
118. Wang HH, Hung SY, Sung JM, Hung KY, Wang JD. Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population. Am J Kidney Dis; 2014;63:604-611.
119. Power A. Stroke in dialysis and chronic kidney disease. Blood purification 2013;36:179-83.
120. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. Am J Kidney Dis; 2005;45:965-977.
121. Ohya Y, Iseki K, Iseki C, Miyagi T, Kinjo K, Takishita S. Increased pulse wave velocity is associated with low creatinine clearance and proteinuria in a screened cohort. Am J Kidney Dis; 2006;47:790-797.
122. London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 1997;51:1678-1695.
123. Chue CD, Townend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. Heart 2010;96:817-823.
124. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. Kidney Int 2012;82:388-400.
125. London GM. Mechanisms of arterial calcifications and consequences for cardiovascular function. Kidney Int Suppl 2013;3:442-445.
126. Baksi AJ, Treibel TA, Davies JE et al. A meta-analysis of the mechanism of blood pressure change with aging. J Am Soc Coll Card; 2009;54:2087-2092.
127. Boutouyrie P, Fliser D, Goldsmith D et al. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. Nephrol Dial Transplant; 2014;29:232-239.
128. Reference Values for Arterial Stiffness C. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. Eur Heart J; 2010;31:2338-2350.
129. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. Kidney Int 1998;54:1720-1725.
130. Bansal N, Keane M, Delafontaine P et al. A longitudinal study of left ventricular function and structure from CKD to ESRD: the CRIC study. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:355-362.
131. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardio- graphic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol; 2000;11:912- 916.
132. Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi R et al. Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients. JACC Cardiovascular imaging 2010;3:586-594.



133. Siriopol D, Hogas S, Voroneanu L et al. Predicting mortality in haemodialysis patients: a comparison between lung ultrasonography, bioimpedance data and echocardiography parameters. Nephrol Dial Transplant; 2013;28:2851-2859.
134. Scheven L, de Jong PE, Hillege HL et al. High-sensitive troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with cardiovascular events despite the cross-sectional association with albuminuria and glomerular filtration rate. Eur Heart J; 2012;33:2272-2281.
135. Joffy S, Rosner MH. Natriuretic peptides in ESRD. Am J Kidney Dis; 2005;46:1-10.
136. Lin TH, Lai WT, Hsin HT et al. Effects of clopidogrel on mortality, cardiovascular and bleeding outcomes in patients with chronic kidney disease - data from Taiwan acute coronary syndrome full spectrum registry. PloS one 2013;8:e71917.
137. Breet NJ, de Jong C, Bos WJ et al. The impact of renal function on platelet reactivity and clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting. Thrombosis and haemostasis 2014;112:1174-1181.
138. Kim AJ, Lim HJ, Ro H et al. Low-dose aspirin for prevention of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. PloS one 2014;9:el04179.
139. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. The Cochrane database of systematic reviews 2013;2:CD008834.
140. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. Am J Kidney Dis; 2005;45:S1-153.
141. Wang AY, Sanderson JE. Treatment of heart failure in long-term dialysis patients: a reappraisal. Am J Kidney Dis; 2011;57:760-772.
142. Onofriescu M, Hogas S, Voroneanu L et al. Bioimpedance-guided fluid management in maintenance hemodialysis: a pilot randomized controlled trial. Am J Kidney Dis; 2014;64:111-118.
143. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. J Am Soc Coll Card; 2011 ;58:1152- 1161.
144. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. New Engl J Med; 1999;341:709-717.
145. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. New Engl J Med; 2014;370:1383-92.
146. Segall L, Nistor I, Covic A. Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review. BioMed research international 2014;2014:937398.
147. Chan KE, Lazarus JM, Hakim RM. Digoxin associates with mortality in ESRD. J Am Soc Nephrol; 2010;21:1550-1559.
148. Shirazian S, Radhakrishnan J. Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. Nat Rev Nephrol 2010;6:480-492.
149. Kotanko P, Carter M, Levin NW. Intestinal bacterial microflora—a potential source of chronic inflammation in patients with chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant; 2006;21:2057-2060.
150. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, Ni Z, Said H, Subramanian VS. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. Nephrol Dial Transplant; 2012;27:2686-2693.
151. Abu Farsakh NA, Roweily E, Rababaa M, Butchoun R. Brief report: evaluation of the upper gastrointestinal tract in uraemic patients undergoing haemodialysis. Nephrol Dial Transplant; 1996;11:847-850.
152. Fabrizi F, Messa P, Basile C, Martin P. Hepatic disorders in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2010;6:395-403.
153. Kidney Disease: Improving Global O. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2008:S1- 99.
154. Femandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. AIDS research and treatment 2011 ;2011:354908.



155. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. Nephrol Dial Transplant; 2008;23:1401-1405.
156. WHO. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva 2001;WHO/NHD/01.3.
157. Wattanakit K, Cushman M, Stehman-Breen C, Heckbert SR, Folsom AR. Chronic kidney disease increases risk for venous thromboembolism. J Am Soc Nephrol; 2008;19:135-40.
158. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. New Engl J Med; 2008;359:938-49.
159. Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? Blood 1999;94:2569-2574.
160. Zeck J, Schallheim J, Lew SQ, DePalma L. Whole blood platelet aggregation and release reaction testing in uremic patients. BioMed research international 2013;2013:486290.
161. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, Amanzadeh J, Busti AJ. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. Nat Clin Pract Nephrol 2007;3:138-153.
162. Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1487-1493.
163. Betjes MG. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. Nat Rev Nephrol 2013;9:255-265.
164. Kuypers DR. Skin problems in chronic kidney disease. Nat Clin Pract Nephrol 2009;5:157-70.
165. Pisoni RL, Wikstrom B, Elder SJ et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant; 2006;21:3495- 505.
166. Davison AM CJ, Griinfeld JP, Ponticelli C, Ritz E, Winearls CG, van Yperselle C. Davenport A: Neuroppsychiatric disorders în Oxford Clinical Textbook of Nephrology. 3rd ed: Oxford University Press; 2005.
167. Aggarwal HK, Sood S, Jain D, Kaverappa V, Yadav S. Evaluation of spectrum of peripheral neuropathy in predialysis patients with chronic kidney disease. Renal failure 2013;35:1323-9.
168. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. Neurology 2006;67:216-223.
169. Mircescu G, Ursea N. Administrarea medicamentelor bolnavilor cu insuficienţă renală. Esenţialul în Nefrologie. Bucureşti: Editura Fundaţiei române a Rinichiului; 2000:377-82.
170. Orlando LA, Belasco EJ, Patel UD, Matchar DB. The chronic kidney disease model: a general purpose model of disease progression and treatment. BMC medical informatics and decision making 2011;11:41.
171. Hopkins RB, Garg AX, Levin A et al. Cost-effectiveness analysis of a randomized trial comparing care models for chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:1248-57.
172. Smith DH, Thorp ML. Nurse-coordinated care in CKD: time for translation into practice? Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:1229-1231.
173. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2012 Suppl 2:337-414.
174. Al-Badr W, Martin KJ. Vitamin D and kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 3:1555-1560.
175. Shastri S, Sarnak MJ: Cardiovascular Disease and CKD: Core Curriculum. Am J Kidney Dis. 2010 56:399-417.
176. Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN: Arterial Disease in Chronic Kidney Disease. Heart. 2013 99:365-372.
177. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (Part 1). Produced by the EBPG Expert Group on Renal Transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2000 15 (suppl 7): 5-6.



26. GLOMERULOPATII

Dan Ştefan Vlăduțiu

Definiţie

Bolile glomerulare *(glomerulopatiile, nefropatiile glomerulare)* interesează iniţial şi prevalent structura (şi funcţia) diverselor elemente ale glomerulilor. în majoritatea statisticilor din centrele de dializă, glomerulopatiile reprezintă cea mai importantă cauză de insuficienţă renală cronică terminală[1, 2].

Termenul de *"glomerulonefrită"* se utilizează deseori sinonim cu cel de "glomerulopatie", dar ar trebui rezervat doar formelor în care se întâlneşte inflamaţie, în special proliferare celulară (de ex. glomerulonefrită poststreptococică, mezangioproliferativă etc.).

În *glomerulopatiile primare,* modificările sunt limitate la rinichi (iar consecinţele sistemice, de ex. hipertensiune arterială, edem pulmonar, uremie sunt consecutive alterării funcţiei glomerulare); în *glomerulopatiile secundare* este vorba de o suferinţă glomerulară apărută în cadrul unei afecţiuni generale (infecţii, boli autoimune, expuneri la medicamente). Din punct de vedere etiologic, glomerulopatiile primare sunt deseori idiopatice, în timp ce formele secundare au frecvent o cauză cunoscută[3].

Sub raport evolutiv, glomerulopatiile *acute* se dezvoltă în zile-săptămâni, cele *rapid progresive (subacute)* în săptămâni până la aproximativ 3 luni, iar cele *cronice* - în peste 3 luni, în general ani sau decenii.

Etiologie

Cauzele pot fi identificate doar la aproximativ jumătate dintre suferinţele glomerulare: infecţii, boli generale (reumatismale; neoplazii - inclusiv hematologice), afecţiuni genetice etc. (v. tabelul 26.1). Prevalenţa formelor idiopatice rămâne semnificativă[1, 2, 3].

Patogeneză

Mecanismele care duc la leziuni glomerulare pot fi:

1. *imunologice* (cele mai frecvente);
2. *neimunologice* - metabolice (diabetul zaharat), hemodinamice (hipertensiunea arterială), genetice, infecţioase (de ex. în infecţia cu virusul HIV).

Mecanisme imunologice ale leziunilor glomerulare

Iniţierea leziunilor glomerulare poate avea loc ca urmarea unor variate tipuri de perturbări imunologice[1, 2, 4]:

a) formarea de *autoanticorpi* îndreptaţi împotriva unor antigene glomerulare structurale, intrinseci (de ex. anticorpi anti-membrană bazală glomerulară);

b) apariţia de *complexe imune circulante* şi depunerea lor ulterioară în corpusculii renali;

c) producerea *complexelor imune "in situ",* local, intraglomerular;

d) prezenţa unor *anticorpi îndreptaţi împotriva antigenilor citoplasmatici ai neutrofilelor* (ANCA);

e) reacţii imune de *tip celular.*



Tabelul 26.1. Cauze mai frecvente ale glomerulopatiilor

în legătură cu infecţii	**Bacteriene** streptococi, stafilococi, enterococi, pneumococi, meningococi, *Salmonella thyphi, Treponema pallidum, Yersinia enterocolitica*
	Virale hepatită B sau C, HIV, rujeolă, varicelă, parotidită epidemică, mononucleoză infecţioasă, ARBO-, ECHO-, *Coxsackie-virasuri*
	Rickettsiene
	Parazitare malarie, toxoplasmoză, trichineloză, filarioză, schistostomiază, tripanosomiază
în boli metabolice	Diabet zaharat
în boli reumatismale	Lupus, poliartrită reumatoidă, vasculite
în afecţiuni tumorale	Tumori solide (de ex. colon), limfoame, leucemii, gamopatii monoclonale
în afecţiuni genetice	Sindrom Alport, boala Fabry, sindrom nefrotic congenital, osteo-onycho-distrofie
în legătură cu medicamente	Anticonvulsivante, săruri de metale grele (Au, Bi, Hg), antiin-flamatoare nesteroidiene
în afecţiuni circulatorii	Hipertensiune arterială, tromboză de venă renală, pericardită constrictivă
în legătură cu sarcina	Preeclampsie, eclampsie
în legătură cu transplantul renal	
Idiopatice	

a) Autoanticorpi îndreptaţi împotriva unor antigene glomerulare intrinseci Exemplul clasic pentru această situaţie este boala Goodpasture, în care apar anticorpi îndreptaţi împotriva unor antigene proprii localizate în lanţul 3 al colagenului de tip IV. Aceste antigene se găsesc atât în membranele bazale ale anselor capilare glomerulare cât şi în pereţii alveolelor pulmonare. Formarea de autoanticorpi cu afinitate încrucişată explică apariţia simultană a suferinţei renale (glomerulonefrită) şi pulmonare (alveolită).

b) Complexele imune circulante

Antigenele şi anticorpii corespunzători se pot combina în torentul circulator. Complexele imune astfel formate circulă în sînge şi se pot depune ulterior în rinichi (de ex. în crioglobulinemie sau glomerulonefritele postinfecţioase). Antigenele din structura complexelor pot fi *exogene* (streptococice, parazitare, virale - de ex. virusuri hepatitice B sau C, substanţe chimice - de ex. medicamente) sau *endogene* (neoantigeni tumorali, crioglobuline, anticorpi antinucleari, tireoglobulina). În numeroase glomerulonefrite antigenele nu pot fi identificate. Depunerea complexelor imune circulante în glomeruli este favorizată de suprafaţa endotelială întinsă şi presiunea ridicată din capilarele glomerulare, de fluxul sanguin renal abundent şi de eventuale afinităţi electrostatice sau structurale între complexe şi componentele filtrului glomerular. Complexele imune circulante au de regulă dimensiuni mari, nu trec de membrana bazală glomerulară şi se depun subendotelial sau în mezangiu.



c) Complexe imune formate "in situ" în rinichi

În anumite glomerulopatii (de ex. membranosă) complexele imune se formează direct în rinichi, din antigene deja existente în glomeruli sau implantate anterior din circulaţie, la care se ataşează ulterior anticorpii circulanţi corespunzători. Antigenele pot fi *exogene,* din mediu (de ex. agenţi infecţioşi, medicamente) sau *endogene,* de la pacient (de ex. nucleosomi). Având dimensiuni mai mici, antigenele singure pot trece prin membrana bazală glomerulară, combinaţia cu anticorpii făcându-se în continuare pe versantul epitelial al membranei bazale. Astfel se explică de ce complexele formate "in situ" se localizează frecvent epimembranar (şi mai rar în mezangiu).

d) Anticorpii îndreptaţi împotriva componentelor citoplasmatice ale neutrofilelor (ANCA - Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)

Apar în anumite vasculite şi glomerulonefrite proliferative extracapilare. Studii in vitro au demonstrat că ANCA proveniţi de la pacienţi cu polangeită activează, în prezenţa citokinelor, neutrofilele, care suferă reacţii de degranulare, eliberează radicali liberi de oxigen şi aderă apoi de celulele endoteliale, pe care le lezează până la distrugere.

e) Imunitatea de tip celular

Limfocitele T pot interveni în patogeneza nefrozei lipoidice şi a unor forme de glomeruloscleroză focală prin secreţia de factori solubili care promovează proteinuria. Celulele T helper eliberează substanţe chemotactice care atrag macrofagele, activează celulele killer naturale şi stimulează producerea de anticorpi de către limfocitele B. Celulele T efectoare pot "ataca" direct antigenele de pe diversele tipuri de celule glomerulare.

Producerea leziunilor

Prezenţa autoanticorpilor sau a complexelor imune circulante în glomeruli poate duce la leziuni glomerulare pe mai multe căi, de cele mai multe ori intricate[1, 2, 3, 4, 5]:

- iniţiază infiltrarea glomerulilor cu leucocite (monocite, neutrofile, limfocite); la hipercelularitatea care rezultă se adaugă proliferarea celulelor glomerulare propriu-zise (endoteliale, mezangiale, epiteliale);
- favorizează eliberarea a numeroşi mediatori ai inflamaţiei;
- conduce la modificări inflamatorii şi trombotice ale endoteliului capilarelor glomerulare;
- determină leziuni distrofice ale celulelor glomerulare care pot merge până la necroză.

Imunoglobulinele, legate de antigenele corespunzătoare, declanşează, prin fragmentul Fc, cascada complementului. Rezultatul este formarea "complexului de atac membranar" (compus din fracţiunile C5-C9), o perforină care străpunge membranele şi lizează celulele. Unele fracţiuni ale complementului - C5a şi C3a - exercită un chemotactism puternic pentru neutrofile, monocite, macrofage[4, 5].

Fragmentul Fc al imunoglobulinelor activează şi receptori localizaţi pe monocite, neutrofile, eozinofile, limfocite şi mastocite, care eliberează o gamă variată de mediatori ai inflamaţiei (*citokine* - de ex. TNF - tumoral necrosis factor, interleukina 1, γ- interferon, chemokine; factori de creştere - de ex. PGF - platelet-derived growth factor sau TGF- β-transforming growth factor-; *icosanoide,* de ex. prostaglandine, leucotriene; *autocoizi,* de ex. histamină, PAF - platelet activating factor, activator trombocitar). Celulele mezangiale au de asemenea capacitatea de a secreta citokine şi factori



de creştere, fiind stimulate în acest sens de către imunoglobuline, de complexele imune, de complement, dar şi de proteinele care traversează pereţii lezaţi ai capilareler glomerulare şi care declanşează secreţia de matrice mezangială şi depunerea de colagen[5].

Mediatorii menţionaţi exercită un efect chemotactic asupra leucocitelor, stimulează proliferarea celulelor glomerulare intrinseci, favorizează exprimarea moleculelor de adeziune pe suprafaţa celulelor endoteliale precum şi agregarea şi degranularea trombocitelor. Leucocitele activate secretă metaboliţi activi de oxigen (radicali hidroxi, peroxizi, superoxizi, acid hipocloros) şi proteaze (mieloperoxidază, elastază, catepsină, gelatinază), care distrug celulele din jur şi matricea acestora. Fixarea fragmentului Fc al imunoglobulinelor pe receptori de pe celulele NK (”natural killer”) stimulează activitatea citotoxică a acestor celule (”antibody dependent cell mediated citotoxicity”)[4, 5].

În ceea ce priveşte complexele imune, localizarea acestora influenţează în mare măsură consecinţele morfopatologice şi clinice:

- prezenţa complexelor imune pe versantul *subendotelial* al membranei bazale, unde intră în contact cu circulaţia sistemică, duce la atragerea leucocitelor, la inflamaţie şi leziuni ale celulelor endoteliale; expresia clinică a acestor modificări este sindromul nefritic acut, cu hematurie, proteinurie, edeme, hipertensiune şi un grad variabil de azotemie; în cazurile severe se poate produce necroza fibrinoidă a capilarelor glomerulare, cu rupturi ale pereţilor capilari, proliferare celulară în spaţiul Bowman (formarea de ”semilune”) şi glomerulonefrita rapid progresivă şi/sau microangiopatie trombotică;
- localizarea *subepitelială* împiedică un contact mai apropiat între complexe şi sânge, respectiv celulele imune circulante, ceea ce explică de ce infiltratul celular lipseşte sau este minimal, răspunsul inflamator fiind iniţiat de mediatori solubili, în special de complement; urmarea este proteinuria importantă[1, 2, 5].

Evoluţia leziunilor

Modificările glomerulare pot regresa sau se pot croniciza, în funcţie de cauza determinantă, care poate dispărea sau persista, de tipul şi severitatea iniţială a leziunilor, de eficienţa tratamentului. Inflamaţia cronică a glomerulilor se însoţeşte de modificări tubulointerstiţiale (atrofie tubulară; obstrucţie prin cilindri intratubulari şi compresiune extrinsecă prin edem interstiţial; infiltrat leucocitar şi fibroză în interstiţiu). Alterarea funcţiei renale se corelează cel mai bine cu intensitatea modificărilor tubulointerstiţiale, chiar mai exact decât cu histologia glomerulară. Şansele de refacere sunt mai mari dacă inflamaţia tubulointerstiţială este de tip acut (infiltrat leucocitar şi edem interstiţial), şi mai reduse, cu risc de progresiune - în prezenţa modificărilor cronice (atrofie tubulară, fibroză interstiţială)[1, 2, 4, 5].

Un rol important în producerea leziunilor tubulointerstiţiale îl are proteinuria glomerulară, care antrenează în aval, către tubi, lipoproteine producătoare de specii reactive de oxigen şi citokine activate, responsabile de leziuni ale epiteliului tubular şi de infiltratul interstiţial cu celule T şi macrofage. Numărul de fibroblaşti creşte în interstiţiu, prin transformare din celule epiteliale (”tranziţie epitelial-mezenchimală”) şi mezenchimale, sub acţiunea FGFT-2 (fibroblast growth factor 2), PDGF (platelet growth factor), TGF-P (transforming growth factor) şi a altor citokine. Fibroblaştii secretă tenascină şi fibronectină, care constituie matricea pe care se depune colagenul, completând procesul de fibrogeneză.

La rândul lor, leziunile tubulare (obstrucţie, compresiune extrinsecă din partea interstiţiului, distrucţia epiteliului) lasă glomerulii din amonte fără continuitate.



Inflamaţia tubulointerstiţială afectează şi capilarele peritubulare, aflate în continuitatea capilarelor glomerulare şi a arteriolei eferente. Creşterea presiunii în patul vascular peritubular se propagă retrograd, ducând la ”congestia” ghemului vascular glomerular, la scleroza mezangiului şi ulterior a întregului glomerul[1, 4, 5].

Mecanisme neimunologice ale leziunilor glomerulare

Glomerulopatia diabetică. La pacienţii diabetici creşte presiunea intraglomerulară, se observă expansiunea matricei mezangiale (uneori sub forma nodulilor Kimmelstiel- Wilson), apar modificări ale membranei bazale glomerulare cu proteinurie importantă şi, în final, glomeruloscleroză. La hipertensiunea intraglomerulară contribuie sistemul renină-angiotensină, prin vasoconstricţia preferenţială a arteriolei eferente indusă de angiotensina II. Expansiunea matricei mezangiale şi distrugerea citoskeletonului celular este favorizată de hiperglicemia cronică şi de produşii avansaţi de glicozilare (Advanced Glycosilation End Products, rezultaţi din legarea glucozei de aminoacizi sau proteine). Unele citokine, cum ar fi TGF-β (Transforming Growth Factor) şi VEDG (Vascular Endotelial Growth Factor), stimulează de asemenea producerea de matrice mezangială. Modificările membranei bazale glomerulare (îngroşare, alterarea barierei electrice pentru albumine, reducerea nefrinei din podocite) contribuie la proteinuria care reprezintă ea însăşi un factor de progresiune a suferinţei renale[1, 2, 5].

Hipertensiunea arterială. Propagarea valorilor tensionale crescute către ansele capilare glomerulare contribuie, împreună cu angiotensina II, la congestia glomerulară, care stimulează producerea de matrice mezangială. Hipertensiunea arterială cronică se însoţeşte de îngroşarea şi hialinizarea pereţilor arteriolari, cu ischemie glomerulară cronică şi scleroza corpusculilor renali. La proliferarea intimei arteriolare mai contribuie şi unii factori de creştere (epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, citokine). Hipertensiunea malignă determină necroză fibrinoidă a arteriolelor şi anselor capilare glomerulare, microangiopatie trombotică şi insuficienţă renală cu progresiune rapidă[1, 2, 3, 5].

Boli ereditare glomerulare

În *sindromul Alport* apar mutaţii pe genele care codifică sinteza lanţurilor α3, α4 şi α5 a colagenului de tip IV. Ca urmare, membrana bazală glomerulară se îngroaşă şi se clivează, iar glomerulii se sclerozează progresiv. În *boala Fabry*, mutaţii ale genei GLA de pe cromozomul X provoacă un deficit de galactozidază A şi acumularea unei glicolipide (Gb-3) în vase şi diverse organe, inclusiv rinichi. Numeroase forme de *glomeruloscleroză focală* sunt datorate unor defecte ale genelor care codifică proteine podocitare.

Glomerulopatii infecţioase

Infecţiile pot determina leziuni glomerulare prin mai multe mecanisme:

- depunerea de complexe imune circulante (de ex. glomerulonefrita poststreptococică, crioglobulinemia din infecţia cronică cu virusul hepatitic C);
- stimularea formării de amiloid AA;
- elaborarea de nefrotoxine (de ex. verotoxina, din infecţiile cu *E. coli*);
- invazie glomerulară directă (de ex. virusul HIV: infecţia celulelor glomerulare induce formarea de TGF-β cu producerea de matrice mezangială şi scleroză)[1, 2].



Morfopatologia glomerulopatiilor

Glomerulopatiile reprezintă o indicaţie de bază pentru efectuarea biopsiei renale. Materialul obţinut prin biopsie se examinează de rutină la microscopul optic şi cu imunofluorescenţă/imunoperoxidază, iar în situaţii selecţionate şi la microscopul electronic.

Microscopia optică foloseşte coloraţii variate (*hematoxilină-eozină:* pentru apreciere generală şi diferenţierea elementelor celulare; *argint-metenamină*: pentru evaluarea membranelor bazale glomerulare şi a matricei mezangiale; *PAS:* pentru studiul peretelui capilarelor glomerulare, a capsulei Bowman, a membranelor bazale tubulare, a expansiunii mezangiale şi a depunerilor; **tricrom Masson:* pentru colagen şi zone de scleroză, pentru depuneri; *roşu Congo:* pentru amiloid)[1, 2, 6].

Imunofluorescenţa/imunoperoxidaza analizează substanţele depuse în glomeruli. Cu ajutorul anticorpilor monoclonali specifici sunt căutate în primul rând depunerile imune (imunoglobuline, fracţiuni ale complementului), dar şi alte substanţe (de ex. fibrina). Unii antigeni depuşi în glomeruli se pot de asemenea evidenţia cu anticorpi monoclonali.

Microscopia electronică oferă detalii despre membrana bazală glomerulară şi despre ultrastructura depunerilor şi a celulelor. Această examinare este decisivă pentru anumite afecţiuni, de ex. sindrom Alport, nefropatie crioglobulinemică, boala depozitelor dense.

Principalele tipuri de leziuni care pot fi întâlnite în glomerulonefrite sunt enumerate în continuare[1, 2, 6].

♦ *Proliferarea* - reprezintă creşterea numărului de celule din glomerul, ca urmare a migrării unor elemente figurate din sânge (leucocite neutrofile, monocite etc.) sau a înmulţirii celulelor glomerulare intrinseci: endoteliale, mezangiale şi ale capsulei Bowman. Membrana bazală glomerulară împarte glomerulul într-un compartiment endocapilar, situat către ansele capilare, şi unul extracapilar, subepitelial, către spaţiul urinar. În consecinţă, proliferarea poate fi:

- *endocapilară:* creşterea numărului de celule endoteliale şi/sau mezangiale; se poate adăuga acumularea de leucocite şi fibrină în glomerul (exsudaţia);
- *extracapilară:* creşterea numărului de celule în interiorul capsulei Bowman, cu formarea de "semilune" ("crescents"); în compoziţia acestor semilune intră monocite, macrofage, celule capsulare parietale şi viscerale, fibrină; semilunele sunt iniţial celulare, fibrozându-se ulterior; ele reprezintă una dintre formele cele mai grave de afectare renală, ducând la dispariţia spaţiului de filtrare glomerulară.

o *Necroza* anselor capilare, care este însoţită frecvent de tromboză.

o *Depunerile* sunt reprezentate de material imun (imunoglobuline, complexe imune circulante, complement), dar şi de fibrină, amiloid etc. În raport cu membrana bazală glomerulară, depunerile se pot localiza:

o *subendotelial sau în mezangiu;*

o *endomembranar,* în membrana bazală propriu-zisă;

o *subepitelial,* între membrana bazală şi celulele epiteliale viscerale ale capsulei Bowman (podocitele).

Imunofluorescenţa poate diferenţia două mari tipuri de depuneri imune:

- *granulare,* discontinue, constituite în general din complexe imune;



- *liniare,* regulate, înşirate uniform de-a lungul membranei bazale glomerulare, alcătuite din anticorpi anti-membrană bazală glomerulară.

♦ *Leziunile membranei bazale glomerulare* sunt reprezentate de *îngroşare, dedublare, clivare, depuneri.*

♦ *Fibroza* - depunerea de colagen pe matrice extracelulară secretată de miofibroblaşti - poate evolua către vindecare tisulară sau, mai frecvent, către *scleroză,* leziune cicatriceală, de înlocuire a unui ţesut viabil cu unul acelular, format din colagen nestructurat.

Leziunile pot interesa majoritatea glomerulilor (>50%), situaţie în care se vorbeşte de forme *difuze,* sau se pot limita la anumiţi glomeruli (<50%), când termenul folosit este de modificări *focale.* Dacă se ia în considerare extinderea la nivelul unui glomerul, atunci leziunile sunt *globale* (interesează cele mai multe dintre ansele unui glomerul) sau *segmentale* (limitate la anumite anse)[1, 2, 6].

Leziunile descrise pot apărea izolat, dar de cele mai multe ori se combină între ele, realizând diverse tipuri morfopatologice de glomerulopatii.

Manifestări clinice în glomerulopatii

Glomerulopatiile se exprimă clinic prin *proteinurie, hematurie, edeme, hipertensiune arterială şi insuficienţa renală.* În glomerulopatiile din bolile sistemice se adaugă simptomatologia extrarenală proprie acestor afecţiuni.

Aceste manifestări nu apar de regulă izolat, ci se asociază în cadrul diverselor *sindroame glomerulare,* dintre care cele mai importante sunt[1, 2, 7, 8, 9]:

- *sindromul nefritic acut* - reprezintă echivalentul clinic al inflamaţiei glomerulare acute şi se caracterizează prin apariţia, adesea brutală, a hematuriei (cu cilindri hematiei), proteinuriei, edemelor, hipertensiunii arteriale şi, uneori, a insuficienţei renale; intensitatea cu care se exprimă diferitele fenomene patologice în cadrul sindromului este variabilă, de la variantele complete, în care toate semnele sunt prezente, la numeroase forme incomplete, oligosimptomatice; substratul morfopatologic clasic al sindromului nefritic este glomerulonefrita proliferativă endocapilară;
- *glomerulonefrita rapid progresivă (insuficienţa renală rapid progresivă)* - pacienţii dezvoltă insuficienţa renală pe parcursul a 1-3 luni, în asociere cu hematurie, proteinurie moderată şi grade variabile de edeme şi hipertensiune arterială; substratul este proliferarea extracapilară (semilune) în majoritatea glomerulilor;
- *sindromul nefrotic* - este dominat de proteinuria masivă (peste 3,5 g/1,73 m^2/ 24 ore), cu consecinţele acesteia: hipoalbuminemie (sub 3 g/dl), hipoproteinemie (sub 6 g/dl), hiperlipemie cu lipidurie şi, frecvent, edeme; sindromul nefrotic poate avea la bază aproape orice tip de glomerulopatie, dar este quasiconstant în glomerulopatia cu modificări minime, nefropatia diabetică avansată, glomerulopatia membranoasă şi, în principiu, în prezenţa alterărilor membranei bazale glomerulare şi ale epiteliului podocitar;
- *anomaliile urinare asimptomatice* (proteinuria şi/sau hematuria); nefropatia cu IgA se manifestă uneori numai prin hematuria recidivantă însoţită de proteinurie redusă;
- *insuficienţa renală cronică (glomerulonefrita cronică).*

În ultimii ani, practica nefrologică a impus creionarea unor sindroame suplimentare: *pulmorenal, al membranelor bazale glomerulare, glomerular-vascular* şi *cel asociat bolilor infecţioase*[1, 2, 7].



O glomerulopatie specifică se manifestă deseori sub forma unui anumit sindrom (de ex. nefroza lipoidică evoluează aproape întotdeauna cu sindrom nefrotic); alte afecţiuni glomerulare se pot manifesta polimorf (de ex. glomerulopatia din lupusul eritematos diseminat - sub forma tuturor combinaţiilor clinice menţionate). Diversele sindroame nu se exclud reciproc, ele se pot combina la acelaşi pacient (de ex. sindrom nefritic şi nefrotic).

Caracterizarea unei glomerulopatii din cât mai multe puncte de vedere - clinic, etiopatogenetic şi histologic - este esenţială pentru un tratament specific.

Sindromul nefritic acut

Din punct de vedere **etiologic,** sindromul nefritic acut este frecvent legat de infecţii (bacteriene - faringoamigdalită streptococică, endocardită, septicemie, abcese viscerale, şunt ventriculoatrial infectat; virale; parazitare) sau de boli autoimune (în special lupus eritematos sistemic, crioglobulinemie, vasculite). Formele idiopatice sunt de asemenea posibile (de ex. majoritatea formelor de nefropatie cu IgA).

Patogeneza este de cele mai multe ori imună, fiind vorba frecvent de depunerea glomerulară de complexe imune. Sindromul nefritic complet, sever, apare de regulă în condiţiile unei stimul antigenic masiv şi persistent.

Substratul **morfopatologic** obişnuit este *proliferarea endocapilară,* cu infiltrarea glomerulului cu leucocite şi monocite şi înmulţirea celulelor endoteliale şi mezangiale. In formele severe, proliferarea endocapilară este difuză, în formele atenuate - focală, eventual limitată la mezangiu.

Manifestări clinice. în cadrul sindromului nefritic acut se combină în proporţie variabilă[1, 2, 9, 10, 11]:

- *hematuria - principala manifestare a inflamaţiei glomerulare* - apare datorită leziunilor din pereţii capilarelor glomerulare; sedimentul urinar „nefritic”, „activ” implică în primul rând hematurie glomerulară (+ proteinurie);

• *proteinuria,* în general sub 3,5 g/24 ore, neselectivă - cauzată de creşterea permeabilităţii capilarelor glomerulare;

• *edemele* - urmarea retenţiei hidrosaline prin reducerea suprafeţei de filtrare glomerulară şi creşterea reabsorbţiei tubulare de apă şi sodiu;

• *hipertensiunea arterială* - prin hipervolemie, creşterea concentraţiei sanguine a substanţelor prohipertensive - renină-angiotensină, endoteline, leucotriene, PAF - platelet activating factor, tromboxani, şi scăderea substanţelor vasodilatatoare - oxid nitric, prostaciclină;

• *insuficienţă renală acută,* cu oligurie şi retenţie azotată - consecinţa obstrucţiei capilarelor glomerulare cu celule inflamatorii şi proliferarea celulelor glomerulare intrinseci, se poate asocia vasoconstricţie intrarenală şi contracţia celulelor mezangiale.

Hematuria glomerulară[1, 2, 7, 12]

Hematuria este patologică atunci când depăşeşte 1-2 hematii/câmp microscopic, în sedimentul urinar centrifugat, examinat cu obiectivul mare al microscopului (mărire de 40 x - “high power field”). Ea poate fi *macroscopică,* când culoarea roşie a urinei este vizibilă cu ochiul liber, sau *microscopică,* când hematiile pot fi evidenţiate doar prin examinare la microscop. Hematuria *asimptomatică* este microscopică şi nu este însoţită de edeme, hipertensiune arterială sau oligurie - insuficienţă renală.



Clasificarea hematuriei se face în glomerulară şi postglomerulară. Doar 10-20% dintre hematurii sunt de natură glomerulară, proporţia fiind mai mare la copii şi mai mică la adulţi. Hematuria postglomerulară are cauze multiple: litiază renourinară, neoplasme (vezică urinară, prostată, tumoră Wilms), infecţii (de ex. cistită hemoragică, tuberculoză renală), afecţiuni vasculare (infarcte renale, tromboză de venă renală, necroză papilară), hipercalciurie, hiperoxalurie, traumatisme etc.

Pentru originea glomerulară a hematuriei pledează:

- contextul clinic (apariţia hematuriei în paralel cu o infecţie respiratorie superioară sugerează nefropatia cu IgA; asocierea cu surditate şi tulburări oculare - sindromul Alport etc.);
- combinaţia dintre hematurie şi proteinurie peste 2-3 g/24 ore, edeme sau hipertensiune arterială;
- urină brună, ”cu aspect de coca-cola”; *prezenţa cilindrilor hematici; aspectul deformat, dismorf al hematiilor* (observabil, cel mai bine, la microscopia în contrast de fază).

La toţi pacienţii cu hematurie trebuie excluse *afecţiuni ale tractului renourinar,* prin evaluare clinică, imagistică şi urologică. Prezenţa coagulilor de sânge în urină constituie un argument pentru originea postrenală, urologică, a hematuriei.

Glomerulonefrita acută poststreptococică

Definiţie, epidemiologie

Glomerulonefrita acută poststreptococică continuă să fie exemplul clasic de sindrom nefritic acut. Suferinţa renală apare la câteva săptămâni după o infecţie streptococică şi are ca substrat proliferarea glomerulară endocapilară.

La nivel mondial global, glomerulonefrita poststreptococică rămâne principala formă de suferinţă glomerulară la copii. În ultimele decenii incidenţa s-a redus semnificativ în ţările dezvoltate dar a rămas ridicată în regiunile cu standard socioeconomic precar. Riscul de a face glomerulonefrită după o infecţie cu o tulpină de streptococ nefritogen contractată în cursul unei epidemii este de 10-15%; episoadele subclinice sunt de 4-10 ori mai frecvente decît cele manifeste. Incidenţa depinde de factori genetici şi de mediu (faringoamigdalitele streptococice sunt mai dese iarna şi primăvara, impetigo - vara).

Incidenţa maximă a afecţiunii este între 5-15 ani, fiind rară sub 2 ani şi peste 40. Este mai frecventă la sexul masculin[1, 2, 3, 9].

Etiologie

Glomerulonefrita apare după faringoamigdalite sau infecţii cutanate (erizipel, impetigo) cu streptococi β-hemolitici din grupul A (tulpinile “nefritogene” 1, 3, 4, 6, 12, 25, 29, 49 pentru infecţiile faringoamigdaliene, şi 2, 49, 55, 57, 60 pentru infecţiile cutanate; serotipul 49 este tulpina care se asociază cel mai frecvent cu glomerulonefrita).

Patogeneză

Leziunile renale sunt declanşate de prezenţa *complexelor imune* în glomerul. Formarea complexelor poate avea loc:

• *“in situ”* (în rinichi): antigenele streptococice se pot “planta” în rinichi, imunoglobulinele fîxându-se ulterior pe aceste antigene; acesta pare să fie mecanismul principal;



• *circulante*: pacienţii cu glomerulonefrită poststreptococică au frecvent asemenea complexe, în compoziţia cărora intră antigene streptococice, IgG şi C3

Principalele antigene nefritogene par să fie NAPIr (nephritis-associated plasmin receptor), o enzimă glicolitică, şi SPE B (streptococal pyrogenic exotoxin B), o proteinază. Pe lângă capacitatea de a forma complexe imune, aceste antigene pot activa direct calea alternativă a complementului şi producerea de citokine proinflamatorii[1, 2, 3, 9].

Morfopatologie

La microscopia optică aspectul este de *glomerulonefrită proliferativă endocapilară difuză,* cu depuneri, infiltrat leucocitar în glomeruli şi proliferarea celulelor endoteliale. Formarea de semilune este rară şi implică un prognostic rezervat. La imunofluorescenţă, depunerile - prezente în mezangiu şi pereţii capilarelor glomerulare - conţin IgG şi C3. La microscopia electronică, depunerile au aspect granular, fiind localizate subepitelial (”grămăjoare” - ”humps”), în mezangiu şi subendotelial. De cele mai multe ori modificările histologice cedează progresiv, în decurs de săptămâni-luni; proliferarea mezangială segmentală poate persista timp mai îndelungat.

Manifestări clinice

Glomerulonefrită este precedată de o infecţie streptococică faringoamigdaliană sau cutanată. În mod caracteristic, între infecţie şi manifestările de suferinţă renală există o perioadă de latenţă de 1-4 săptămâni (pentru faringoamigdalită), respectiv 2-6 săptămâni (pentru erizipel, impetigo).

Debutul clinic al bolii este în general brutal, cu:

• *hematurie,* practic constantă, uneori macroscopică, cu hematii deformate, dismorfe, cilindri hematici;

• *proteinurie,* de regulă subnefrotică; la aproximativ 30% dintre pacienţi depăşeşte 3,5 g/24 ore; este neselectivă;

• *edeme:* se localizează mai ales periorbitar şi la nivelul membrelor inferioare şi se însoţesc de creştere în greutate; edemele faciale sunt mai accentuate dimineaţa;

• *hipertensiune arterială,* de regulă moderată, mai rar severă şi cu encefalopatie hipertensivă (cefalee, tulburări de vedere, convulsii, tulburări de cunoştinţă până la comă); insuficienţa cardiacă poate apărea datorită hipervolemiei şi hipertensiunii (cu dispnee, ortopnee, tuse, cardiomegalie, ritm de galop şi chiar edem pulmonar acut);

• *insuficienţă renală,* în general moderată, cu oligurie; anuria este rară şi poate sugera glomerulonefrită proliferativă extracapilară, mai ales dacă este persistentă;

• *simptomatologie generală:* febră, greţuri, dureri abdominale, paloare (anemie discretă)[1, 2, 9].

Examinări de laborator

Examenul de urină arată, pe lângă *hematurie* (cu *cilindrii hematici*) şi *proteinurie,* leucociturie moderată, *cilindri* granuloşi şi epiteliali.

Creatinina şi *ureea* din sânge sunt în general normale sau moderat crescute (ureea de regulă disproporţionat faţă de creatinină); în formele severe, azotemia poate fi semnificativă.

Având în vedere intervalul lung dintre infecţie şi glomerulonefrită, *culturile bacteriene* nu mai evidenţiază streptococul β-hemolitic decât la aproximativ un sfert dintre pacienţii cu faringoamigdalită; procentul este mai mare la cei cu impetigo.



Anticorpii antistreptococici sunt importanţi pentru diagnosticul anamnestic al unei infecţii recente:

• antistreptolizina O (ASLO): începe să crească la 10-14 zile de la debutul infecţiei streptococice, atinge nivelul maxim la 3-4 săptămâni, scăzând ulterior încet; tratamentul antibiotic precoce poate atenua creşterea titrului acestor anticorpi; nu se poate stabili o legătură între nivelul titrului ASLO şi gravitatea glomerulonefritei; în infecţiile cutanate, streptolizina se leagă de lipidele din piele, ceea ce atenuează răspunsul imun şi reduce valoarea diagnostică a dozării acestor anticorpi;

• antidezoxiribonucleaza B (ADNaza B) şi antihialuronidaza (AH) sunt mai specifice pentru infecţiile cutanate;

• anticorpii împotriva endostreptosinului, antigen derivat din streptococii nefritogeni, cresc pentru o perioadă mai îndelungată în glomerulonefrita post-streptococică;

• testul Streptozym măsoară cinci tipuri de anticorpi antistreptococici (ASLO, ADN-B, AH, antistreptokinaza şi anti-nicotinamid-adenin dinucleotidaza) şi este pozitiv la peste 95% dintre pacienţii cu faringită şi la aproximativ 80% dintre cei cu infecţii cutanate.

Activitatea hemolitică a *complementului* (CH 50) şi fracţiunea C3 a complementului sunt scăzute quasiconstant. Nu există o corelaţie între gradul reducerii complementului şi severitatea glomerulonefritei. Hipocomplementemia durează cea 4-8 săptămâni de la debutul bolii; persistenţa nivelelor scăzute de complement dincolo de această perioadă pune problema unui alt tip de glomerulonefrită (de ex. membranoproliferativă; din endocardita sau abcese viscerale). Componentele căii alternative a complementului sunt de asemenea scăzute: combinaţia dintre un nivel diminuat de C3 şi unul quasinormal de C4 constituie un argument în sensul activării acestei căi (spre deosebire de lupus, în care este activată mai ales calea clasică a complementului).

Complexele imune circulante sunt crescute, iar *crioglobulinele* deseori prezente.

Biopsia renală nu este în general indicată, dar intră în discuţie în situaţii atipice: insuficienţă renală gravă, progresivă; proteinurie masivă, prelungită; hipocomplementemie persistentă (glomerulonefrită membranoproliferativă?); episoade recurente de hematurie (nefropatie cu IgA?); lipsa argumentelor bacteriologice şi serologice clare pentru infecţia streptococică[1, 2, 6].

Tratament

Antibioterapia precoce a infecţiilor streptococice (penicilină sau eritromicină timp de minimum 10 zile) nu poate preveni apariţia glomerulonefritei, dar atenuează severitatea bolii şi previne răspândirea germenilor la alte persoane.

Terapia imunosupresoare nu este indicată, o excepţie fiind pacienţii cu insuficienţă renală rapid progresivă şi proliferare extracapilară (semilune) în peste 30% din glomeruli, care sunt frecvent trataţi cu pulsuri cu metilprednisolon.

Tratamentul simptomatic este esenţial şi implică:

- repaus la pat la pacienţii cu hipertensiune arterială importantă, hematurie macroscopică sau edeme masive; dietă hiposodată şi moderat hipoproteică;
- terapia edemelor şi a hipertensiunii, cu diuretice (furosemid), blocante ale canalelor lente de calciu (nifedipină, nicardipină etc.); inhibitorii sistemului renină-angiotensină trebuie folosiţi cu prudenţă datorită riscului de hiperkaliemie; encefalopatia hipertensivă reprezintă o urgenţă terapeutică şi impune tratament antihipertensiv injectabil;
- în caz de insuficienţă renală, hemodializa poate deveni necesară.



Evoluţia este de regulă favorabilă: edemele cedează, diureza şi tensiunea arterială se normalizează după 1-3 săptămâni, hematuria microscopică poate persista 3-6 luni, proteinuria, moderată şi regresivă, timp mai îndelungat. Vindecarea se înregistrează la majoritatea copiilor şi este mai puţin constantă la adulţi, unde şi procesul de refacere este mai lent. Riscul de cronicizare este mai mare în formele sporadice, în formele severe la debut şi mai ales în prezenţa proliferării extracapilare. Unii pacienţi pot dezvolta hipertensiune, proteinurie şi insuficienţă renală după 10-40 de ani de la episodul acut. Glomerulonefrita poststreptococică este de regulă o afecţiune în puseu unic, iar evoluţia depinde în principal de amploarea leziunilor iniţiale[1, 2].

Nefropatia cu IgA

Definiţie, epidemiologie

Caracteristice pentru *nefropatia cu IgA* sunt depunerile granulare de IgA în mezangiul glomerular, vizibile la imunofluorescenţă. În *purpura Schonlein-Henoch*, modificările renale sunt similare cu cele din nefropatia cu IgA, dar se adaugă manifestări digestive (dureri abdominale, hemoragii), cutanate (purpură) si articulare (artralgii, artrite)[13, 14, 15].

În numeroase ţări, nefropatia cu IgA tinde să devină cea mai frecventă glomerulopatie primară (20-30%). Prevalenţa este mai mare la caucazieni şi asiatici şi mai mică la populaţia de origine africană, unde este depăşită de glomeruloscleroza focală şi segmentală. Incidenţa maximă este în decada a 2-a şi a 3-a de viaţă. Comparativ cu femeile, bărbaţii sunt de 2 ori mai frecvent afectaţi.

Etiologie

Majoritatea nefropatiilor cu IgA sunt primare. Depuneri mezangiale de IgA, cu sau tară manifestări de inflamaţie glomerulară, au fost descrise în ciroză, boală celiacă, HIV, dermatită herpetiformă, psoriazis, spondilită anchilopoietică, boli inflamatorii intestinale, limfoame, micoză fungoidă, tuberculoză miliară etc.

Patogeneză

Nefropatia cu IgA este o boală imunologică, iniţiată de complexe imune, mai probabil circulante, care conţin forma polimerică de IgA_1.

La pacienţii cu nefropatie cu IgA au fost descrise:

- deficit structural al IgA_1 circulante (O galactozilare defectoasă în regiunea balama a imunoglobulinei);
- catabolism hepatic diminuat al IgA (adeziune redusă faţă de receptorii hepatici);
- anomalii de aderare a IgA la receptorii de pe celulele mezangiale (care au capacităţi macrofage); consecinţa este scăderea clearance-ului mezangial al imunoglobulinei şi acumularea în mezangiu.

IgA polimerică activează celulele mezangiale, stimulând multiplicarea lor, secreţia de factori de creştere (de ex. TGF-β), de interleukine (IL-6) si de matrice mezangială[15, 16, 17].

Morfopatologie

Principalele modificări observabile la *microscopia optică* sunt creşterea numărului de celule mezangiale şi lărgirea matricei. La pacienţii cu deteriorarea rapidă a funcţiei renale se evidenţiază necroză segmentală cu proliferare extracapilară (semilune) într-o proporţie semnificativă dintre glomeruli.



La *imunofluorescenţă* modificările sunt patognomonice, fiind reprezentate de depuneri de IgA sub formă granulară în mezangiu, uneori şi în pereţii capilarelor glomerulare. Uneori se asociază depuneri de IgG, IgM, C3 şi de componente ale căii alternative a complementului.

La *microscopia electronică* depunerile sunt electronodense, mezangiale, subendoteliale şi subepiteliale.

Clasificarea Oxford a nefropatiei cu IgA stabileşte un scor de activitate, cronicitate şi severitate a leziunilor în funcţie de hipercelularitatea mezangială şi endocapilară, de glomeruloscleroza segmentală, de atrofia tubulară şi fibroza interstiţială[14, 15, 16].

Manifestări clinice, examinări de laborator

Afecţiunea se poate manifesta ca *hematurie macroscopică,* apărută de regulă la 1-2 zile după o infecţie respiratorie superioară (această apariţie quasisimultană este denumită "sin-faringitică"), eventual cu dureri lombare. Episoadele se repetă cu frecvenţă variabilă, de cele mai multe ori tot în asociere cu infecţii respiratorii. Alternativ, hematuria poate fi *microscopică,* însoţită de proteinurie în cantitate mică sau medie; sindromul nefrotic se întâlneşte mai rar. Hipertensiunea arterială este de obicei moderată.

Funcţia renală se degradează de regulă lent. La pacienţii cu hematurie macroscopică, deteriorarea poate fi rapidă, prin obstrucţie tubulară cu cilindri hematici sau necroză tubulară acută. Dacă oligoanuria durează peste 5-7 zile, substratul poate fi proliferarea extracapilară (cu semilune), suspiciune care necesită biopsie renală şi tratament de urgenţă.

În sânge, IgA sunt crescute la 20-50% dintre pacienţi. Componentele complementului sunt în general normale. Evaluarea morfopatologică rămâne decisivă pentru diagnostic.

Diagnosticul diferenţial se face mai ales cu alte hematurii glomerulare. Sindromul Alport (nefrita ereditară) se asociază cu modificări auditive şi oculare. Boala membranelor subţiri se manifestă prin hematurie cu proteinurie minimă şi fără hipertensiune sau insuficienţă renală. Diferenţierea sigură presupune biopsie renală. În glomerulonefrita poststreptococică, intervalul dintre faringoamigdalită şi manifestările renale este mai lung, iar modificările serologice legate de infecţia streptococică sunt caracteristice[15, 16, 18].

Tratament

Tratamentul bolii de bază este important în formele secundare.

Atitudinea terapeutică faţă de nefropatia propriu-zisă depinde de severitatea bolii, apreciată în raport cu manifestările clinice, cu funcţia renală (creatinina serică, respectiv rata de filtrare glomerulară) şi cu modificările histologice[15, 16, 19].

De regulă, pacienţii cu funcţie renală normală, normotensivi şi cu proteinurie sub 0,5-1 g/24 ore sunt doar urmăriţi periodic, pentru a sesiza eventuala alterare a parametrilor.

Toţi pacienţii cu proteinurie peste 0,5-1 g/24 ore au indicaţie de tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie a AT II sau antagonişti de receptori de angiotensină, chiar dacă nu sunt hipertensivi. Această medicaţie are efect antiproteinuric şi reduce hipertensiunea intraglomerulară, prevenind leziunile glomerulare secundare.

După unele studii, uleiul de peşte (în doză de până la 3 g pe zi) ar influenţa favorabil evoluţia nefropatiei. Cu un conţinut ridicat de acizi graşi polinesaturaţi omega-3, uleiul de peşte are certe beneficii cardiovasculare şi nu pare să aibă efecte secundare notabile.



Dacă proteinuria este ridicată şi nu scade după 3-6 luni de tratament cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină, dacă creatinina este în creştere şi rata de filtrare glomerulară în scădere (dar nu sub 30 ml/min) şi dacă există modificări histologice de boală activă (proliferare sau necroză la nivelul anselor capilare glomerulare) se recomandă corticoterapie, timp de 6 luni (prednison oral, eventual precedat de pulsuri cu metilprednisolon i.v.).

Nu se recomandă corticoterapie la pacienţi cu creatinina cronic crescută (peste aproximativ 3 mg/dl) şi cu modificări morfopatologice ireversibile (glomeruloscleroză, atrofie tubulară şi fibroză interstiţială extinsă).

La pacienţii cu degradare rapidă a funcţiei renale şi cu proliferare extracapilară (semilune) în biopsia renală se indică imunosupresie combinată (metilprednisolon în pulsuri i.v., continuat cu prednison oral + ciclofosfamidă în pulsuri i.v. sau oral; în terapia de întreţinere ciclofosfamida poate fi înlocuită cu azathioprina). În formele severe a fost luată în discuţie şi plasmafereza.

Utilitatea altor imunosupresoare rămâne incertă (micofenolat mofetil, ciclosporină, tacrolimus). Discutabile sunt şi amigdalectomia, rolul regimului hipoalergizant (fără gluten, cu restricţie de carne şi ouă), imunoglobulinele i.v. Administrarea antibioticelor în timpul puseelor de infecţie respiratorie superioară este recomandată de majoritatea autorilor[15, 16, 19].

Evoluţie

Aproximativ 30-40% dintre pacienţii cu nefropatie cu IgA evoluează favorabil, cu remisiune clinică (dispariţia hematuriei şi proteinuriei, menţinerea normală a creatininei serice) sau cu persistenţa microhematuriei şi proteinuriei sub 1 g/24 ore, dar fără insuficienţă renală. La restul pacienţilor funcţia renală se deteriorează progresiv, în ritm variabil, aproximativ 20% evoluând către insuficienţă renală cronică terminală pe parcursul a 10-20 de ani. Factori de prognostic nefavorabil sunt hipertensiunea arterială, insuficienţa renală la momentul descoperirii bolii, proteinuria masivă, modificările sclerozante (glomerulare, interstiţiale, vasculare)[13, 15, 16]. Boala poate reapare la pacienţii *transplantaţi,* dar nu duce, de regulă, la pierderea grefei.

Glomerulonefritele rapid progresive

Definiţie

Glomerulonefrita rapid progresivă este un sindrom clinic caracterizat de deteriorarea accelerată a funcţiei renale, pe parcursul a câtorva săptămâni sau luni (în general până la aproximativ 3 luni), pe fondul altor semne de inflamaţie glomerulară: hematurie cu cilindri hematici, proteinurie şi, mai rar, hipertensiune arterială. Substratul morfopatologic al acestui sindrom îl reprezintă proliferarea extracapilară ("semilune", "crescents"), în peste 50% din glomeruli. Termenul de glomerulonefrită proliferativă extracapilară ("crescentică") este folosit practic sinonim cu cel de glomerulonefrită rapid progresivă[1, 2].

Etiopatogeneză

Glomerulonefritele proliferative extracapilare pot fi *clasificate* în funcţie de:

- *etiologie*: *primare* sau *secundare* (în cadrul unor infecţii, boli autoimune, vasculite);
- *patogeneză:* prin *anticorpi anti-membrană bazală glomerulară,* prin *complexe imune* sau *fără depuneri imune (pauciimune* - care sunt în general asociate cu anticorpi



anti-citoplasmatici, ANCA); de notat că aproximativ o cincime dintre pacienţii cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară prezintă şi ANCA (v. tabelul 26.2)[1, 2, 3, 6, 20].

În glomerulonefritele prin *anticorpi anti-membrană bazală glomerulară,* leziunile sunt iniţiate de autoanticorpii care se fixează pe antigenii proprii din membrana bazală glomerulară. Peste 90% dintre pacienţi au şi anticorpi anti-membrană bazală glomerulară în sânge.

Alternativ, leziunile pot fi declanşate de prezenţa *complexelor imune* nefritogene în glomeruli. Complexele sunt formate in situ, în rinichi, sau în torentul circulator (de ex. crioglobulinemie). Ele se pot depune subendotelial (de ex. lupus), subepitelial (de ex. în glomerulonefritele postinfecţioase - ”humps”) şi/sau în mezangiu (de ex. în nefropatia cu IgA). Pacienţii au de regulă hipocomplementemie (complement total, C3 scăzute), fără anticorpi anti-membrană bazală sau ANCA.

Formele *pauciimune* sunt însoţite de cele mai multe ori de prezenţa ANCA circulanţi, fiind frecvent asociate cu vasculite ale vaselor mici. Aceşti anticorpi par să contribuie direct la leziunile necrotizante ale capilarelor glomerulare. În formele pauciimune, depunerile de imunoglobuline sau complement lipsesc, de unde şi numele (paucus, lat. = puţin).

Tabelul 26.2 Clasificarea glomerulonefritelor proliferative extracapilare (crescentice, rapid progresive)

I. ***Anticorpi anti-membrană bazală glomerulară*** (20%)
- cu hemoragii pulmonare (boala Goodpasture)
- fără hemoragii pulmonare (boala anticorpilor anti-membrană bazală glomerulară)

II. ***Complexe imune*** (40%)
- postinfecţioase (în endocardită, abcese viscerale, poststreptococică, după hepatită B şi C), crioglobulinemie, lupus, poliartrită reumatoidă, sindrom Sjögren, purpură Schönlein-Henoch, postmedicamentoase
- suprapuse unor glomerulopatii preexistente: mezangioproliferativă, membranoasă, membranoproliferativă, nefrită ereditară

III. ***Pauciimune*** şi ***asociate cu ANCA***
- poliangeita microscopică, granulomatoză cu poliangeită (Wegener), granulomatoza eozinofilică cu poliangeită (sindrom Churg-Strauss)

IV. ***Anticorpi antimembrană bazală glomerulară şi ANCA***

Evenimentul iniţial în formarea semilunelor este producerea unor discontinuităţi în peretele capilarelor glomerulare (de ex. prin necroză fibrinoidă a unor anse, în vasculite). Acestea permit trecerea din circulaţie către spaţiul Bowman a unor elemente celulare (limfocite T, monocite) şi substanţe, în principal factori de coagulare şi mediatori ai inflamaţiei. Pe lângă celulele T, macrofage şi fibrină, la formarea semilunelor mai participă celulele epiteliale ale capsulei Bowman, podocitele, precum şi fibroblaşti proveniţi din interstiţiul renal. Scăderea activităţii fibrinolitice îngreunează resorbţia fibrinei, care este un factor chemotactic important şi favorizează recrutarea altor macrofage. Semilunele sunt iniţial celulare şi păstrează un potenţial de reversibilitate, ulterior se fibrozează şi leziunea devine ireversibilă. Inflamaţia se poate extinde periglomerular, în interstiţiu. Progresiunea către semilune fibroase este mai frecventă în condiţiile rupturii capsulei Bowman[1, 2, 5, 21].

Proliferarea extracapilară este consecinţa unei suferinţe glomerulare severe, iar obliterarea spaţiului de filtrare împiedică formarea urinei şi duce la distrugerea corpusculilor renali afectaţi.



Morfopatologie

Semilunele, substratul morfologic definitoriu al glomerulonefritelor rapid progresive, reprezintă proliferarea a cel puţin două straturi de celule în interiorul capsulei Bowman. Termenul de glomerulonefrită proliferativă extracapilară (crescentică) este folosit, în general, pentru afectarea a peste 50% dintre glomeruli, cu semilune care ocupă peste 50% din circumferinţa ghemului glomerular.

Imunofluorescenţa evidenţiază:

- depuneri *liniare* de imunoglobuline, în general IgG (în glomerulonefritele cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară), sau
- depuneri *granulare* de imunoglobuline de tip G sau M, alături de fracţiuni ale complementului, de ex.C3 (în glomerulonefritele prin complexe imune);
- *absenţa depunerilor* de imunoglobuline şi complement în glomerulonefritele pauciimune.

Proliferarea extracapilară poate surveni de novo, sau se poate adăuga unor nefropatii glomerulare preexistente (mezangioproliferativă, membranoasă, membranoproliferativă) sau unor nefrite ereditare[1, 2, 3, 5, 6].

Manifestări clinice, examinări de laborator

Debutul clinic este în general insidios, cu simptome nespecifice (astenie, paloare). Hematuria este constantă, cu eritrocite dismorfe. Proteinuria este de amploare medie (sindromul nefrotic apare la mai puţin de 30% dintre pacienţi). Hipertensiunea arterială este absentă sau moderată. Semnele de hiperhidratare pot deveni evidente.

Dimensiunile rinichilor, evidentiabile ecografic, sunt normale sau crescute.

În lipsa tratamentului, deteriorarea funcţiei renale este rapidă, ajungându-se la uremie pe parcursul a câtorva săptămâni - luni. Vindecarea spontană este excepţional de rară.

Semnele unor boli sistemice trebuie căutate sistematic: infiltrate pulmonare, purpură, febră, artralgii, iridociclită sau sclerită, rinită sau sinuzită, nevrită multiplex, hepatosplenomegalie.

Evidenţierea în sânge a anticorpilor anti-membrană bazală glomerulară sau a ANCA este esenţială pentru diagnostic. Scăderea complementului total şi a fracţiunilor sale se înregistrează mai ales în lupus, crioglobulinemie şi în glomerulonefritele postinfecţioase (infecţii streptococice, endocardită bacteriană, abcese viscerale).

La debut, simptomatologia glomerulonefritelor rapid progresive poate fi foarte asemănătoare cu sindromul nefritic acut din proliferările endocapilare. Diagnosticul diferenţial trebuie făcut şi cu nefritele interstiţiale acute sau cu necroza tubulară acută (după şoc, medicamente nefrotoxice etc.). Suspiciunea de glomerulonefrită proliferativă extracapilară impune biopsia renală de urgenţă, în vederea instituirii unui tratament prompt, care să împiedice transformarea fibroasă a semilunelor şi insuficienţa renală ireversibilă[1, 2, 6, 9].

Tratament

Îndepărtarea cauzelor are o importanţă majoră (de ex.antibioterapia în endocardita bacteriană etc.).

Terapia *patogenetică* acţionează asupra sistemului imun, cu scopul de a îndepărta anticorpii, complexele imune şi mediatorii circulanţi şi de a le suprima în acelaşi timp formarea. Se începe cu un tratament de inducţie a remisiunii, urmat de o medicaţie de



întreţinere de durată variabilă. Mijloacele cele mai folosite sunt corticoterapia, medicamentele citotoxice (în special ciclofosfamida) şi plasmafereza[1, 2, 3, 20, 22].

Pulscorticoterapia cu *metilprednisolon* reprezintă un element terapeutic de bază. Se administrează în general 500-1000 mg metilprednisolon/zi (10-15 mg/kgc/zi), 3 zile consecutiv, urmat de prednison/prednisolon 1 mg/kg/zi.

Ciclofosfamida se administrează în puls i.v., repetat la 2-4 săptămâni, sau oral, în general 1,5-2 mg/kg/zi. *Azatioprina* 1-2 mg/kg/zi este frecvent utilizată în terapia de întreţinere.

Plasmafereza este recomandată pentru îndepărtarea autoanticorpilor şi complexelor imune din circulaţie.

La pacienţii oligoanurici, cu creatinină ridicată şi elemente de cronicitate în biopsia renală, şansele de recuperare renală sunt reduse şi efectele secundare ale medicaţiei amplificate. În aceste situaţii, indicaţia şi intensitatea tratamentului imunosupresor trebuie ghidate de severitatea manifestărilor extrarenale.

Sindromul nefrotic

Definiţie

Sindromul nefrotic este o formă de manifestare a unei glomerulopatii, în care caracteristica principală este proteinuria masivă (peste 3,5 g/1,73 m^2/zi), cu hipoalbuminemie (sub 3 g/dl), hipoproteinemie globală (sub 6 g/dl), edeme şi hiperlipoproteinemie cu lipidurie.

Noţiunea de sindrom nefrotic este utilă din punct de vedere clinic, deoarece proteinuria masivă are în sine consecinţe semnificative. Proteinuria de 3,5 g/24 ore, fixată ca graniţă inferioară pentru încadrarea ca sindrom nefrotic, este convenţională şi trebuie privită ca orientativă.

Proteinuria glomerulară[1, 2, 7, 9, 23]

În mod normal, aproximativ 20-25 g de proteine cu greutate moleculară sub 70 kD sunt filtrate zilnic de către glomerulii normali şi reabsorbite aproape integral în tubi. Urina finală conţine sub 0,15 g proteine/24 ore:

- proteine plasmatice cu greutate moleculară mică, care "scapă" reabsorbţiei tubulare,
- albumine (cel mult 30-40%, respectiv <10-30 g/min),
- urme de proteine plasmatice cu greutate moleculară mai mare,
- proteine provenite din rinichi şi din căile urinare (enzime din celulele renale, uromucoidul Tamm-Horsfall etc.).

În funcţie de origine, proteinuria patologică poate fi:

- *prerenală,* de supraîncărcare, "overflow" (de ex. în mielomul multiplu, în care apar în urină lanţuri uşoare, monoclonale şi cu greutate moleculară mică, de imunoglobuline);
- *glomerulară* (în nefropatiile glomerulare);
- *tubulară* (de ex. în nefropatiile interstiţiale, în care se elimină mai multe fracţiuni proteice cu greutate moleculară mai mică decât a albuminelor);
- *nefrogenă, postrenală* (de ex. în "iritaţiile" cronice ale căilor urinare: infecţii urinare sau litiază).



Peretele capilarelor glomerulare constituie o barieră complexă pentru majoritatea proteinelor. Numeroasele sarcini electrice negative din matricea proteică extracelulară (glicozamino-glicani, laminină, fibronectină) realizează o adevărată "*barieră electrică"* faţă de proteinele mici (între 75-150 kD) şi încărcate negativ, în special albumine. Membrana bazală glomerulară (îndeosebi stratul central al acesteia, lamina densa) şi stratul extern al pereţilor capilarelor glomerulare, alcătuit din podocite, reprezintă în acelaşi timp un *filtru mecanic,* selectând moleculele în funcţie de dimensiuni. Rezistenţa specială şi calităţile de filtru ale membranei bazale sunt date de lanţurile α-3, α-4 şi α-5 ale colagenului de tip IV, specifice acestei structuri (variantele α-1 şi α-2 sunt prezente în toate membranele bazale). Podocitele, care alcătuiesc stratul visceral al capsulei Bowman, conţin numeroase prelungiri, pedicelele, care se întrepătrund şi sunt unite între ele printr-o diafragma poroasă ("slit pore diafragm"), constituită din mai multe proteine transmembranare (nefrina, podocina, cadherina). Integritatea podocitelor şi ale diafragmului poros este esenţială pentru calitatea filtrului glomerular.

Proteinuria glomerulară apare în condiţiile foarte diverse ale deteriorării filtrului glomerular (pierderea sarcinilor electrice negative, inflamaţie endotelială, discontinuităţi ale membranei bazale, retracţia prelungilor podocitare cu denudarea membranei bazale, modificarea compoziţiei diafragmei dintre pedicele etc.). Anomalii ale genelor care codifică moleculele structurale ale membranei bazale sau ale podocitelor pot duce la proteinurie şi hematurie (de ex. în nefrita ereditară, în boala membranelor subţiri sau în unele forme de glomeruloscleroză focală şi segmentală). În unele glomerulopatii s-au descris factori umorali care favorizează proteinuria (în glomerulopatia cu modificări minime - factori solubili secretaţi de limfocitele T; în glomeruloscleroză focală şi segmentală - un factor plasmatic, produs probabil de limfocite, care creşte permeabilitatea glomerulilor la albumină şi este asociat cu recurenţa bolii după transplant renal).

Diagnosticul proteinuriei glomerulare

Proteinuria, de amploare variabilă, survine în majoritatea glomerulopatiilor, fiind quasiconstantă în formele cronice. Măsurarea cantitativă prespune colectarea urinei pe 24 de ore, eliminarea zilnică de proteine fiind în jur de 60-80 mg (maximum 150 mg). Colectarea pe 24 de ore, dificilă şi adesea inexactă, poate fi înlocuită de determinarea raportului proteinurie/creatininurie dintr-un eşantion oarecare de urină ("spot"). Valoarea astfel obţinută o aproximează pe cea din urina/24 de ore, cu condiţia ca eliminarea de creatinină să fie în jur de 1000 mg/zi.

Diagnosticul proteinuriei glomerulare este facilitat de anumite caracteristici:

• *cantitate:* în general, se apreciază că orice proteinurie care depăşeşte 2 g/24 ore este (şi) de natură glomerulară; când cantitatea depăşeşte 3-4 g/24 ore, suferinţa glomerulară este practic certă (printre rarele excepţii: proteinuria Bence-Jones, în mielom);

• proteinuria glomerulară se însoţeşte frecvent şi de *alte elemente de suferinţă glomerulară,* cum ar fi hematuria, cilindruria, edemele, hipertensiunea arterială, insuficienţa renală;

• *analiza calitativă* a proteinuriei glomerulare arată întotdeauna un procent important, de peste 50-60%, de *albumine* (greutate moleculară 65-70 kD) şi o cantitate variabilă de proteine de dimensiuni mai mari (uneori până la câteva sute de kD).



Determinarea *albuminuriei* (normal în jur de 3-10 mg/zi - maximal 30 mg) este un marker mai specific de suferinţă glomerulară decât proteinuria globală (valori între 30-300 mg erau etichetate ca "microalbuminurie", fiind un semn important de suferinţă glomerulară în diabetul zaharat şi nefropatia hipertensivă).

"Selectivitatea" proteinuriei se referă la mărimea moleculelor proteice care "scapă" filtrului glomerular. Se vorbeşte de *proteinurie selectivă* atunci când se elimină mai ales albumine şi proteine cu greutate moleculară până la aproximativ 150 kD (transferină, urme de IgG), şi de *proteinurie neselectivă,* atunci când şi proteinele mai mari ajung în urină (uneori chiar IgM, de 900 kD). În general, cu cât leziunile glomerulare sunt mai importante, cu atât proteinuria este mai neselectivă.

Etiologie

Cauzele sindromului nefrotic se suprapun cu cele ale glomerulopatiilor în general. Multe forme de suferinţă glomerulară pot duce la sindrom nefrotic, dar anumite glomerulopatii se însoţesc quasiconstant de acest sindrom (nefropatia cu modificări minime, glomerulopatia membranoasă, amiloidoza şi diabetul).

Cele mai frecvente cauze de sindrom nefrotic sunt:

- la *copil:* glomerulopatii primare: nefroza lipoidică (70%); glomerulonefrita sclerozantă focală şil segmentală (8%); glomerulopatia membranoasă (7%);
- la *adult*: glomerulopatia diabetică; glomerulopatia membranoasă - secundară sau idiopatică.

Glomerulopatia membranoasă secundară apare mai ales în cadrul afecţiunilor autoimune (lupus, tiroidită autoimună), infecţiilor (virus hepatitic B sau C) sau neoplasmelor. Tipul I de glomerulonefrită membranoproliferativă poate fi secundar infecţiilor cronice (cu virusurile hepatitice B sau C, şunt atrioventricular infectat etc.), gamopatiilor monoclonale etc. Glomeruloscleroza focală şi segmentală poate fi şi ea secundară (reflux vezicoureteral, rinichi unic congenital sau postchirurgical, obezitate, HIV) sau primară.

Glomerulonefritele proliferative evoluează mai rar cu sindrom nefrotic, întotdeauna se asociază simptomatologie nefritică, îndeosebi hematurie (nefrita lupică, nefropatia cu **IgA).**

Fiziopatologie. Manifestări clinice[1, 2, 5, 7, 9, 23, 24, 25].

Mecanismele eliminării urinare de proteine sunt cele descrise la *proteinuria glomerulară* (alterarea barierei electrice şi sterice, factori umorali cu acţiune proteinurică).

Consecinţele pierderilor urinare ale proteinelor sunt:

- hipoalbuminemie (sub 3-2,5 g/24 ore), hipoproteinemie globală (sub 6-5,5 g/dl), malnutriţie;
- retenţie hidrosalină, edeme, hipotensiune arterială şi chiar insuficienţă renală acută;
- hiperlipoproteinemie;
- tulburări de coagulare;
- predispoziţie la infecţii;
- perturbări ionice şi hormonale;
- deficienţe de transport plasmatic al unor medicamente;
- suprasolicitarea reabsorbţiei tubulare de proteine, cu leziuni tubulointerstiţiale consecutive.



Hipoalbuminemia şi hipoproteinemia apar în primul rând datorită pierderilor urinare, dar şi prin accentuarea catabolismului proteic renal.

Biosinteza hepatică a proteinelor este stimulată de scăderea presiunii oncotice a plasmei, dar nu poate compensa pierderile. Concentraţia albuminei scade mai mult în interstiţii decât în plasmă, ceea ce reprezintă un mecanism de protecţie volemică în cazul instalării rapide a edemelor. Disproteinemia din sindromul nefrotic include, pe lângă hipoalbuminemie, scăderea α_1-globulinelor şi mai ales creşterea α_2-globulinelor.

Edemele sunt foarte frecvente în sindromul nefrotic şi se localizează preferenţial în zonele interstiţiale cu presiune joasă şi cu complianţă mare: la faţă - periorbitar, la membre şi la organele genitale; uneori se generalizează (anasarcă), cu ascită, colecţie pleurală, şi, mai rar, pericardică. Edemele sunt albe, moi şi păstrează impresiunea, cele faciale sunt mai accentuate dimineaţa.

Ipoteza fiziopatologică clasică (“*underfilling hypothesis”)* afirmă că edemele sunt consecinţa proteinuriei masive, hipoproteinemiei, scăderii presiunii oncotice a plasmei, trecerii apei din vase în interstiţiu, hipovolemiei şi mecanismelor compensatorii, care încearcă să refacă volumul circulant. Aceste răspunsuri umorale şi nervoase (stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, intensificarea secreţiei de hormon natriuretic, activarea sistemului nervos simpatic) favorizează retenţia de sodiu şi apă.

Această ipoteză,- a rolului exclusiv al hipovolemiei în patogeneza sindromului nefrotic, a fost contrazisă în ultimii ani de mai multe observaţii:

- adulţii cu sindrom nefrotic au deseori *volumul circulant crescut,* şi nu diminuat;
- activitatea reninei plasmatice nu este foarte ridicată la toţi pacienţii cu sindrom nefrotic, aşa cum ar fi de aşteptat în hipovolemie; blocarea medicamentoasă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron nu duce întotdeauna la natriureză, cum ar trebui să fie dacă la retenţia de sodiu ar contribui şi activarea acestui sistem;
- nivelurile serice de peptid natriuretic sunt mai curând crescute, sugerând “supraîncărcarea” circulaţiei;
- hipertensiunea arterială, relativ frecventă la pacienţi cu sindrom nefrotic, este un semn de hipervolemie;
- în stadiile iniţiale ale recăderilor, retenţia de sodiu apare înaintea proteinuriei masive şi hipoalbuminemiei; la începutul remisiunilor, natriureza precedă diminuarea proteinuriei.

în prezent se consideră că la un procentaj important dintre pacienţii cu sindrom nefrotic principalul factor al edemelor este un *deficit renal de eliminare a sodiului şi apei,* consecutiv inflamaţiei glomerulare *(„overfill hypothesis”)*. Studii experimentale şi clinice au arătat că la baza acestui defect stă intensificarea reabsorbţiei renale de sodiu la nivelul tubilor colectori, consecutivă unui răspuns inadecvat la peptidul natriuretic atrial şi la urodilatină. O altă cauză a retenţiei de sodiu ar fi intensificarea mecanismului de schimb H^+ - Na^+ în tubii contorţi proximali.

Insuficienţa renală acută

Unii pacienţi cu sindrom nefrotic, mai ales cei trataţi cu diuretice, pot avea episoade de hipovolemie, cu hipotensiune, tahicardie, oligurie şi chiar insuficienţă renală acută. Administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene creşte riscul de insuficienţă renală, care este mai frecventă la vârstnici şi poate fi ireversibilă. La copii, hipovolemia se dezvoltă mai ales în perioada iniţială, de formare a edemelor, când pierderile de proteine



depăşesc capacitatea de sinteză hepatică şi mobilizarea compensatorie a proteinelor din compartimentele extravasculare.

Hiperlipidemia

În sindromul nefrotic, *colesterolul* şi *trigliceridele* sunt aproape constant crescute în sânge. Hipercolesterolemia are loc pe seama fracţiunii LDL; fracţiunea HDL este în general normală. Hiperlipidemia poate precipita ateroscleroza şi degradarea funcţiei renale.

Lipiduria este un element diagnostic important: urina conţine corpi graşi ovali şi "cruci de Malta" (celule epiteliale cu corpusculi lipidici dublu-refractili). La biopsie se observă incluziuni lipidice în celulele tubulare renale, în interiorul tubilor renali se pot evidenţia grăsimi şi cilindri grăsoşi.

Hiperlipemia apare în principal datorită supraproducţiei de apoproteine (B, C-II şi E), transportatoare de grăsimi, în cadrul amplificării hepatice a sintezei proteice. în paralel catabolismul periferic al VLDL şi LDL se reduce.

Complicaţiile tromboembolice

Pacienţii cu sindrom nefrotic au o incidenţă ridicată a manifestărilor tromboembolice (frecvenţă cumulativă până la 50%!!):

- tromboze *venoase profunde* ale membrelor (mai ales la adulţi); *embolii pulmonare* (simptomatice doar la 1/3 dintre pacienţi);
- tromboză de *venă renală,* frecventă mai ales în glomerulopatia membranoasă (20-30% dintre adulţi), glomerulonefrita membranoproliferativă şi amiloidoză; este simptomatică doar în 10% dintre cazuri: dureri lombare, hematurie macroscopică, exacerbarea proteinuriei, creşterea volumului renal, varicocel stâng (vena testiculară stângă drenează în vena renală), pierderea funcţiei renale;
- *tromboze arteriale* (creşterea riscului coronarian - datorită unui cumul de factori: dislipidemie, hipertensiune arterială).

Principalii *factori* care contribuie la starea de hipercoagulabilitate din sindromul nefrotic sunt:

- pierderea urinară cu scăderea concentraţiei plasmatice de antitrombină III;
- alterarea concentraţiei şi/sau activităţii proteinelor C şi S;
- creşterea nivelurilor serice ale factorilor V, VIII şi a fibrinogenului, datorită intensificării sintezei hepatice;
- diminuarea fibrinolizei (scăderea plasminogenului, creşterea α_2-antiplasminei);
- hemoconcentraţia, creşterea numărului şi activităţii trombocitelor.

Infecţiile

Cele mai des întâlnite sunt pneumoniile şi peritonitele (prin suprainfecţia spontană a ascitei). Germenii cei mai frecvenţi sunt *Streptococcus pneumoniae* şi *E. coli.* În condiţiile tratamentului imunosupresiv există riscul virozelor severe (herpesvirus, rujeolă). Principalii *factori predispozanţi* la infecţii sunt pierderile urinare de IgG şi de componente ale complementului (în special factorul B şi D din calea alternativă), precum şi imunosupresia terapeutică.

Perturbări ionice şi hormonale

Concentraţiile plasmatice ale unor ioni (fier, cupru şi zinc), ale vitaminei D şi ale hormonilor tiroidieni sunt scăzute, nivelul proteinelor transportoare fiind redus. *Anemia,* microcitară, hipocromă şi rezistentă la administrare de fier, este consecinţa pier-



derilor urinare de transferină şi eritropoietină. *Hipocalcemia* se datorează hipoalbuminemiei şi eliminării urinare crescute de proteină fixatoare de vitamina D; calciul ionizat, important din punct de vedere fiziologic, are însă de cele mai multe ori valori normale. La unii pacienţi, hipocalcemia este disproporţionată faţă de hipoalbuminemie şi stimulează secreţia de PTH, favorizând osteopatia. *Deficitul de zinc* încetineşte vindecarea rănilor şi alterează imunitatea celulară. Scăderea *TBG* (thyreoglobulin binding globulin - globulina fixatoare de tireoglobulină) duce la *diminuarea nivelului seric al hormonilor tiroidieni totali,* însă fracţiunea liberă, esenţială din punct de vedere funcţional, rămâne de regulă normală.

Deficitul de legare şi transport plasmatic al unor medicamente conduce la *creşterea nivelului seric al acestora* (de ex. dicumarinice); *rezistenţa la diuretice* se explică, parţial, prin deficitul de transport al diureticului către celulele tubulare.

Tratament

Tratamentul etiologic este posibil în formele secundare, care trebuie căutate sistematic (antibiotice sau antivirale în glomerulonefritele postinfecţioase, terapie antitumorală în cele paraneoplazice, colchicină în amiloidoza din febra mediteraneană familială etc.).

Tratamentul patogenetic imunosupresor intră în discuţie în glomerulopatiile cu mecanism imun, după protocoale precise, cu condiţia ca funcţia renală să nu fie substanţial alterată (riscul imunosupresiei este amplificat la o creatinină serică care depăşeşte 2-3 mg/dl).

Tratamentul simptomatic[1, 2, 9, 22, 23, 24, 26]

Reducerea proteinuriei. Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei/antagoniştii receptorilor de angiotensină au efect antiproteinuric şi sunt recomandaţi în acest scop, chiar şi la pacienţi normotensivi, în doze mici, care să nu reducă exagerat valorile tensionale (de ex. ramipril sau perindopril 2,5-5 mg/24 ore). Acţiunea antiproteinurică se instalează lent, pe parcursul mai multor săptămâni, sugerând şi alte mecanisme decât cele hemodinamice.

Regimul cu evitarea excesului de proteine (0,8 - 1 g proteine/kg/zi) şi sărac în lipide pare să să reducă eliminarea urinară de proteine, influenţând favorabil şi modificările lipidice. Dacă există semne sau risc de malnutriţie se recomandă regim normoproteic. Dieta hiperproteică nu se indică, deoarece amplifică filtrarea glomerulară, creşte catabolismul proteic şi proteinuria.

Combaterea edemelor se face prin *restricţia aportului de* sare (la cca 3 g/24 ore) şi administrarea de *diuretice.*

Diureticele trebuie prescrise în doze progresive, pentru a evita hipovolemia, insuficienţa renală acută, hemoconcentraţia şi accidentele tromboembolice; scăderea în greutate nu trebuie să depăşească 0,5-1 kg/zi. Având în vedere aviditatea rinichiului pentru sodiu se recomandă diuretice puternice, de ansă, în principal furosemid, administrat în 2-3 prize (pentru evitarea efectului rebound).

Rezistenţa la diuretice poate avea mai multe cauze:

- nerespectarea regimului hiposodat;
- transportul deficitar al diureticului către rinichi, datorită hipoalbuminemiei;
- cuplarea intratubulară a diureticulului filtrat de proteinele prezente în cantitate mare în lumenul tubular, cu reducerea fracţiunii libere, activă, a diureticului;



• exacerbarea reabsorbţiei de sodiu şi apă la nivelul tubilor contorţi distali, datorită hipovolemiei.

Combaterea rezistenţei la diuretice se face prin:

• creşterea progresivă a dozelor de furosemid, ajungând chiar la 500 mg/24 ore;

• asocierea cu metolazonă, tiazide (acţionează asupra tubului contort distal, potenţând efectul diureticelor de ansă) sau antialdosteronice; de notat că eficienţa tiazidelor scade drastic la o rată de filtrare glomerulară sub 30 ml/min şi că antialdosteronicele trebuie evitate la pacienţii cu insuficienţă renală semnificativă, datorită riscului de hiperpotasemie;

• infuzii de albumină, care acţionează ca transportor sanguin al diureticelor.

Abumina umană administrată i.v. creşte temporar volumul plasmatic şi presiunea

oncotică a plasmei, fiind utilă la pacienţii cu hipovolemie şi edeme refractare la diuretice. Efectul albuminei este de scurtă durată, datorită eliminării rapide prin urină, în decurs de 24-48 de ore. La pacienţii cu volumul circulant crescut, infuziile de albumină pot mări tensiunea arterială şi determina edem pulmonar acut.

Hemodializa sau *hemofiltrarea* intră în discuţie la pacienţii cu funcţie renală diminuată şi cu edeme severe şi refractare la tratamentul conservativ.

Tratamentul hiperlipemiei se face cu dietă hipolipidică şi cu inhibitori de HMG- CoA-reductază (simvastatin, pravastatin, atorvastatin etc.), care scad colesterolul total şi LDL-colesterolul.

Tulburările de coagulare. Anticoagularea profilactică (heparină, dicumarinice) este recomandată în sindroamele nefrotice cu albuminemie redusă (în glomerulopatia membranoasă atunci când albuminele serice scad sub aproximativ 2,5 mg/dl; în alte glomerulopatii - sub 2 g/dl). Profilaxia trombozelor este şi mai importantă la pacienţii cu risc trombotic adiţional (fibrilaţie atrială, imobilizare prelungită, tromboze sau embolii în antecedente, tratament antidiuretic masiv). Anticoagularea profilactică trebuie însă pusă în balanţă cu riscul hemoragic. În sindromul nefrotic, eficienţa heparinei este diminuată datorită deficitului de antitrombină III.

Infecţiile. Vaccinarea antipneumococică şi împotriva varicelei este recomandată, mai ales la copiii cu sindrom nefrotic. Antibioticele şi terapia antivirală trebuie instituite prompt în caz de infecţie. Administrarea de imunoglobuline i.v. pare să reducă rata de infecţii.

Glomerulopatia cu modificări minime

Definiţie, epidemiologie

Glomerulopatia cu modificări minime (minimal change disease, nil disease - ”Nothing in Light”, nefroza lipoidică) este o suferinţă glomerulară care evoluează aproape întotdeauna cu sindrom nefrotic precoce, sensibil, de regulă, la tratamentul cortizonic şi care se caracterizează prin fuziunea prelungirilor podocitelor observabilă doar la microscopia electronică.

Această glomerulopatie determină 80-90% dintre sindroamele nefrotice ale copiilor şi doar 15-20% ale adulţilor. La copii, frecvenţa afecţiunii este mai mare la sexul masculin; odată cu vârsta, diferenţa de incidenţă între sexe se reduce şi dispare după 40 de ani[1, 2, 9, 25].



Etiologie

Formele *primare* sunt cele mai frecvente, mai ales la copii.

Formele *secundare* apar mai ales la adulţi:

- în cadrul unor alergii - atopii; după vaccinări;
- postmedicamentoase: după antiinflamatoare nesteroidiene (împreună cu nefrită interstiţială), betalactamine, rifampicină, interferon, săruri de litiu, sulfasalazină, pamidronat;
- legate de infecţii: sifilis, tuberculoză, hepatită C;
- paraneoplazice: boli limfoproliferative (limfoame Hodgkin şi non-Hogkin, leucemii), tumori solide (prostată, pancreas, colon, plămân);
- afecţiuni autoimune (tiroidită, ciroza biliară primitivă etc.)[1, 2, 3, 9, 10, 26, 27, 28].

Patogeneză

Există argumente pentru patogeneza imună a glomerulopatiei cu modificări minime: asocierea cu afecţiunile limfoproliferative, mai ales ale limfocitelor T, răspunsul pozitiv la medicaţia imunosupresoare. Un factor solubil secretat de limfocitele T ar fi responsabil de modificările podocitare, de pierderea sarcinilor electronegative din pereţii capilarelor glomerulare şi de proteinuria masivă (acest factor solubil ar putea fi interleukina-13)[1, 2, 5, 29]. Limfocitele B ar putea putea contribui la producerea acestui factor, aşa cum sugerează efectul favorabil al rituximab-ului, anticorp monoclonal anti B-20, în unele glomerulopatii cu modificări minime[27, 29].

Morfopatologie

La microscopia optică nu apar modificări (cel mult minimă proliferare mezangială). Imunofluorescenţa este negativă pentru imunoglobuline sau complement. La microscopia electronică podocitele apar tumefiate şi aplatizate, având prelungirile (pedicelele) fuzionate.

Celulele tubulare prezintă incluziuni lipidice, nu există atrofie tubulară sau fibroză interstiţială[6, 9, 25].

Manifestări clinice, examinări de laborator

Glomerulopatia cu modificări minime se exprimă clinic prin *sindrom nefrotic* (proteinurie masivă, hipoalbuminemie şi hipoproteinemie globală, hiperlipemie, lipidurie, edeme). Debutul este de obicei brusc şi are loc adeseori după o infecţie respiratorie superioară sau sistemică. Elementele *nefritice* (hipertensiune arterială, hematurie, insuficienţă renală) sunt rare, dar pot apărea, izolat, la 10-25% dintre pacienţi.

La copii cu sindrom nefrotic, biopsia renală nu este neapărat necesară, având în vedere prevalenţa mare a nefropatiei cu modificări minime şi răspunsul, de obicei favorabil, la corticoterapie. Evaluarea bioptică se impune doar dacă răspunsul la corticoizi nu este satisfăcător. Adulţii cu sindrom nefrotic, la care substratul morfopatologic potenţial este mai variat, sunt de regulă biopsiaţi înainte de începerea terapiei patogenetice[1, 2, 7, 9, 10].

Tratament

Glomerulopatia cu modificări minime este cea mai corticosensibilă glomerulopatie cauzatoare de sindrom nefrotic. La copii, răspunsul la tratamentul cortizonic este de altfel un test diagnostic pentru această afecţiune.

Terapia iniţială poate fi făcută după următoarele *scheme:*

- la copii: prednison sau prednisolon 60 mg/m^2/zi (maximum 60 mg/zi), timp de 4-6 săptămâni, cu scăderea ulterioară a dozelor pe o perioadă de încă 2-5 luni;



• la adulţi: prednison 1-1,5 mg/kg/zi (maximum 80 mg/zi) timp de 2-4 luni, cu scădere progresivă şi întrerupere după încă 4-6 luni.

În raport cu răspunsul la corticoterapie şi evoluţia ulterioară, glomerulopatia cu modificări minime poate fi (v. figura 26.1):

- corticosensibilă, cu reducerea semnificativă/dispariţia proteinuriei (cca 80-90%);
- corticorezistentă (primară) (cca 10-20%).

Pacienţii cu formă *corticosensibilă* pot evolua în continuare:

- fără recăderi (20%);
- cu recăderi (60-70%).

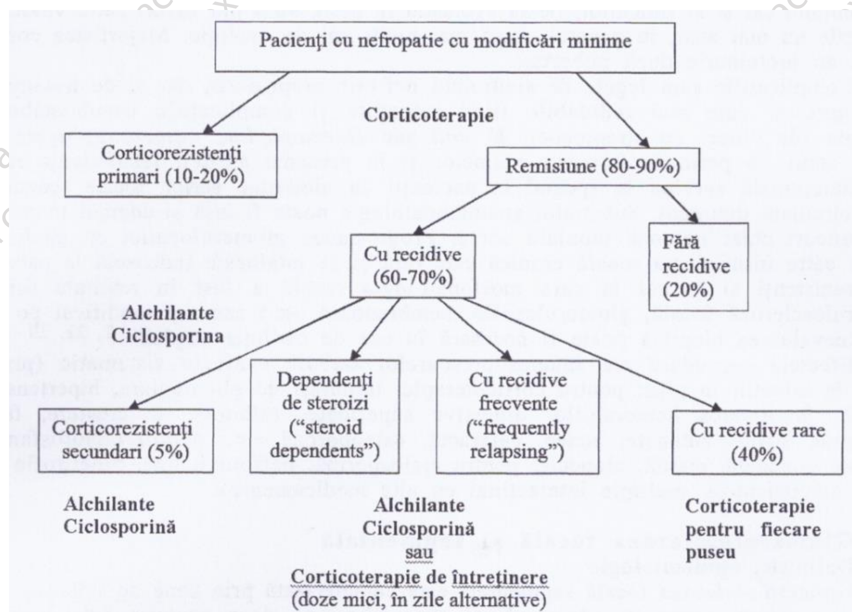


Figura 26.1 Algoritmul de tratament în nefropatia cu leziuni minime.

Recăderile se pot produce:

- rar, de cel mult trei ori pe an ("steroid responsive"); în această situaţie, recăderea se tratează cu prednison, conform schemei iniţiale;
- la scurt timp după întreruperea corticoterapiei ("steroid dependent") sau
- frecvent, de peste trei ori pe an ("frequently relapsing"); un număr mic dintre pacienţii cu recăderi nu mai răspund la corticoterapie (corticorezistenţă secundară).

La pacienţii corticodependenţi, la cei cu recăderi frecvente sau cu corticorezistenţă secundară, precum şi la cei care nu tolerează corticoterapia se recomandă introducerea ciclofosfamidei, administrată oral, în doză de 2 mg/kg/zi, timp de 8-12 săptămâni. De



regulă, după terminarea curei, recăderile nu mai apar sau sunt mult mai rare şi mai corticosensibile.

La pacienţii care doresc să îşi păstreze fertilitatea sau la cei la care boala revine după citotoxice, recomandarea este de ciclosporină (3-5 mg/kg/zi) sau tacrolimus, timp de 1-2 ani.

De asemenea, se mai poate apela la micofenolat mofetil sau rituximab. Tratamentul nespecific al sindromului nefrotic este întotdeauna necesar[1, 2, 22, 29, 30].

Evoluţie

Pe termen lung şi în condiţii de tratament adevat, prognosticul este excelent, atât al pacientului cât şi al rinichilor, boala evoluând în peste 90% din cazuri către vindecare. Recăderile nu mai apar, în general, după mai mulţi ani de evoluţie. Majoritatea copiilor nu mai au proteinurie după pubertate.

Complicaţiile sunt legate de sindromul nefrotic propriu-zis, dar şi de tratamentul imunosupresor, cele mai redutabile fiind infecţiile şi complicaţiile tromboembolice. Peritonita (de obicei cu streptococi, *E. coli* sau *Haemophyllus influenzae)* apare mai ales la copii, în perioada formării edemelor şi în prezenţa ascitei. Insuficienţa renală acută funcţională survine în special la pacienţii cu albumine serice foarte scăzute şi volum circulant diminuat. Substratul anatomopatologic poate fi însă şi edemul interstiţial renal, uneori chiar necroză tubulară acută. Progresiunea glomerulopatiei cu modificări minime către insuficienţa renală cronică este rară şi se întâlneşte îndeosebi la pacienţii corticorezistenţi şi la cei la care morfopatologia renală a fost în realitate diferită (glomeruloscleroză focală, glomerulopatie membranoasă etc.) sau s-a modificat pe parcurs. Reevaluarea bioptică poate fi necesară în caz de evoluţie atipică[1, 2, 22, 29, 311].

Efectele secundare ale imunosupresoarelor trebuie evaluate sistematic (predispoziţie la infecţii; în plus: pentru corticoterapie: tulburări de glicoreglare, hipertensiune arterială, favorizarea hemoragiilor digestive superioare, tulburări de creştere, facies cushingoid, striuri cutanate, acnee, cataractă, osteoporoză etc.; pentru ciclofosfamidă: toxicitate gonadală, cistită, alopecie; pentru ciclosporină: nefrotoxicitate, hipertrofie gingivală, hipertrichoză, multiple interacţiuni cu alte medicamente).

Glomeruloscleroză focală şi segmentală

Definiţie, epidemiologie

Glomeruloscleroza focală segmentală este caracterizată prin zone de scleroză limitate la un număr redus de glomeruli şi care afectează doar anumite anse capilare. Denumirea se referă mai curând la o modificare histologică decât la o boală propriu- zisă: sub această titulatură sunt reunite afecţiuni diferite din punct de vedere etiopato- genetic.

Glomeruloscleroza segmentală şi focală constituie substratul morfologic la aproximativ 15% dintre sindroamele nefrotice ale copiilor şi la peste 20% ale adultului. Rasa neagră are o susceptibilitate crescută pentru această afecţiune[1, 2, 31].

Etiologie

Numeroase afecţiuni pot evolua cu scleroză glomerulară focală: hipertensiunea arterială, refluxul vezicoureteral, obezitatea extremă, nefrita de iradiere, unele infecţii virale - de ex. HIV sau parvovirusuri, anemia falciformă, unele anomalii asociate cu reducerea masei renale - de ex. agenezia renală unilaterală. Diverse alte tipuri de glomerulopatii se pot vindeca lăsând în urmă leziuni de glomeruloscleroză focală[1, 2, 3, 31].



Formele la care nu se pot evidenţia factori cauzali sunt etichetate ca primare (idiopatice).

Patogeneză

În acest tip de nefropatie se constată modificări podocitare asemănătoare cu cele din glomerulopatia cu modificări minime. Unii autori consideră de altfel glomeruloscleroza focală şi segmentală ca o variantă evolutivă nefavorabilă a glomerulopatiei cu modificări minime.

Diferiţi factori au fost incriminaţi în producerea leziunilor de scleroză focală: hipertensiune intraglomerulară, exces de angiotensină II, infecţii virale, citokine. Reducerea masei renale (de ex. în agenezia renală sau după îndepărtare chirugicală) duce la hiperfuncţia şi hipertrofia glomerulilor restanţi. Hipertensiunea intraglomerulară determină leziuni ale capilarelor şi extravazarea proteinelor în mezangiu, cu inflamaţie şi scleroză. Un mecanism asemănător este operaţional la pacienţii cu obezitate severă, la care se observă hiperfiltrare glomerulară şi glomerulomegalie[1, 2, 9, 31].

Mai recent au fost descrise din ce în ce mai multe forme genetice de glomeruloscleroză focală şi segmentală. Mutaţii ale genelor responsabile de sinteza nefrinei, a podocinei sau a altor proteine din diafragma care uneşte pedicelele podocitare ar putea fi resposabile de multe dintre sindroamele nefrotice corticorezistente. Susceptibilitatea crescută a rasei negre pentru boală este un argument pentru importanţa factorilor genetici.

În formele primare ”podocitopatia” este probabil consecinţa unor factori circulanţi - limfokine sau suPAR (”soluble urokinase plasminogen activator receptor” - receptorul solubil de urokinază activator al plasminogenului).

Morfopatologie

La microscopia optică se vizualizează glomeruloscleroză în unele anse capilare ale unor glomeruli, fiind afectaţi iniţial şi prevalent glomerulii juxtamedulari. O biopsie cu suficienţi glomeruli este necesară pentru diagnosticul leziunilor focale. În fazele avansate scleroza se extinde la întregul glomerul, apar leziuni tubulointerstiţiale de atrofie - fibroză[31, 32, 33].

La imunofluorescenţă lipsesc depuneri imune, cel mult unele nespecifice de IgM şi C3 în zonele de scleroză.

Microscopia electronică arată fuziunea prelungirilor podocitare (pedicelelor) în majoritatea glomerulilor.

Mai multe variante de glomeruloscleroză focală au fost definite[31, 32, 33].

- varianta clasică, cu scleroză segmentală şi focală;
- forma cu hipercelularitate (proliferare endocapilară) focală;
- leziunea vârfului glomerular (“tip lesion”): degenerescenţa, proliferarea şi apoi scleroza celulelor podocitare adiacente originii tubului proximal;
- colapsul glomerular: “strângerea” ghemului glomerular, care s-ar datora insuficienţei celulelor podocitare, cu rol în menţinerea arhitecturii ghemului vascular.

Manifestări clinice, examinări de laborator

Principalele manifestări includ proteinuria (constantă), hipertensiunea arterială (30-50%), hematuria microscopică (25-75%), iar în stadiile mai avansate insuficienţa renală. Biopsia renală este esenţială pentru diagnostic[1, 2, 32, 33].

În formele primare de glomeruloscleroză focală şi segmentală, proteinuria este de regulă masivă şi debutul sindromului nefrotic este acut sau subacut, cu hipoalbuminemie



şi edeme semnificative. În formele secundare proteinuria este frecvent moderată, subnefrotică, hipoalbuminemia şi edemele sunt atenuate.

Tratament

Terapia imunosupresoare este recomandat doar în formele primare cu sindrom nefrotic. Se începe cu prednison sau prednisolon, iniţial 1 mg/kg/zi (maximum 80 mg/zi), sau 2 mg/kg/în zile alternative (maximum 120 mg/2 zile), timp de 1-4 luni, cu reducerea ulterioară a dozelor pe o perioadă de 6 luni; în cazul remisiunii, reducerea dozelor poate fi începută mai repede.

Ciclosporină (3-5 mg/kg/zi) poate fi folosită la pacienţii care nu tolerează corticoterapia sau în caz de corticorezistenţă. Tratamentul este de lungă durată şi trebuie continuat încă cel puţin 12 luni după intrarea în remisiune (completă sau parţială), pentru a preveni recăderile. Afecţiunea poate fi considerată refractară la ciclosporină doar după cel puţin 4 luni de tratament. Micofenolatul mofetil şi doze crescute de dexametazonă intră în discuţie în formele renitente sau la pacienţii care nu tolerează ciclosporină[22, 32, 34].

Evoluţie

Netratată, afecţiunea duce în general la insuficienţă renală în 5-20 de ani (mai repede, în 2-3 ani, în varianta cu colaps glomerular). Factorii de prognostic negativ sunt proteinuria masivă, hipertensiunea arterială, insuficienţa renală, gradul avansat de scleroză glomerulară şi leziunile tubulointerstiţiale.

Prognosticul renal cel mai bun îl au pacienţii al căror sindrom nefrotic remite. Afecţiunea recidivează după transplant în 50% din cazuri, şi duce la pierderea grefei în 10%. Factorii care se însoţesc de un risc crescut de recidivă post-transplant sunt vârsta tânără la debutul afecţiunii, timpul scurt între începutul bolii şi insuficienţa renală şi proliferarea mezangială[1, 2, 32, 34].

Glomerulopatia membranoasă

Definiţie, epidemiologie

Diagnosticul de glomerulopatie membranoasă implică prezenţa depozitelor subepiteliale şi îngroşarea membranei bazale glomerulare. Sinonime: glomerulopatia epi-, peri- sau extramembranoasă.

Utilizarea termenului de "glomerulonefrită" nu este recomandată, având în vedere absenţa infiltratului leucocitar şi a proliferării celulare.

Glomerulopatia membranoasă este o cauză frecventă de sindrom nefrotic la adulţi (20-40%) şi mai rară la copii (5-10%). Incidenţa maximă este între 30-50 de ani. Prevalenţa bolii este de două ori mai mare la bărbaţi decât la femei[1, 2].

Etiologie

Majoritatea glomerulopatiilor membranoase sunt *primare* (70%); formele *secundare* (30%) se pot întâlni în[1, 2, 3, 35]:

- *infecţii:* cu virusul hepatitic B sau C, malarie, sifilis, schistosomiază;
- *boli de sistem:* lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă, sindrom Sjögren, sarcoidoză;
- *tumori:* cancer de prostată, pulmonar, de colon, mamar, melanom, leucemii;
- *administrări de medicamente:* după D-penicilamină, săruri de aur şi de mercur, antiinflamatoare nesteroidiene.



Patogeneză

Glomerulopatia membranoasă apare datorită complexelor imune localizate pe partea epitelială a membranei bazale glomerulare. De cele mai multe ori complexele imune se formează local, “in situ”, prin legarea imunoglobulinelor circulante de antigene podocitare (receptorul pentru fosfolipaza A2 - PLA2R, endopeptidaza etc.). Alternativ, anumite antigene circulante (agenţi infecţioşi, medicamente, ADN) se pot “implanta” în glomeruli, fixarea imunoglobulinelor şi formarea complexelor imune producându-se ulterior.

Localizarea subepitelială a complexelor imune le împiedică să aibă contact direct cu celulele imune circulante, ceea ce explică de ce infiltratul celular lipseşte, răspunsul inflamator fiind iniţiat de mediatori solubili, în special de complement. Limfocitele T helper par să contribuie şi ele la apariţia acestui tip de nefropatie glomerulară[35, 36].

Morfopatologie

La microscopia optică, modificarea caracteristică este îngroşarea difuză a membranei bazale glomerulare, cu depuneri subepiteliale şi excrescenţe (“spikes”) ale membranei, care tinde să înglobeze depunerile. în glomerulopatia membranoasă idiopatică, primară, depunerile sunt exclusiv subepiteliale; în formele secundare se adaugă frecvent depuneri subendoteliale şi mezangiale.

La imunofluorescenţă se evidenţiază depuneri granulare de imunoglobuline, mai ales IgG, şi de C_3.

La microscopia electronică apar iniţial depuneri electronodense pe partea externă a membranei bazale glomerulare; aceasta se îngroaşă prin apoziţie de matrice extracelulară. Membrana emite ulterior prelungiri care se insinuează între depuneri şi le include progresiv, membrana luând astfel un aspect neregulat, cu dublu contur. Depunerile subepiteliale afectează şi podocitele, care suferă un proces de fuziune a pediceleîor[2, 9, 36, 37].

Manifestări clinice, examinări de laborator

În glomerulopatia membranoasă, cauzele potenţiale trebuie căutate de rutină (infecţii, medicamente, boli reumatismale). La 20% dintre pacienţii peste 55-60 de ani afecţiunea este paraneoplazică, un screening tumoral fiind justificat la această categorie de vârstă. Manifestările renale pot să preceadă cu luni sau chiar ani afecţiunea sistemică. În formele idiopatice complementul seric este normal, dar poate fi scăzut în nefropatia din lupusul eritematos sistemic şi în hepatita B. În forma primară, idiopatică, 70- 80% dintre pacienţi prezintă un test pozitiv pentru anticorpii anti-PLA2R.

Manifestarea principală este proteinuria, de multe ori masivă, cu sindrom nefrotic. Hematuria microscopică este inconstantă. Complicaţiile tromboembolice sunt mai frecvente decât în alte sindroame nefrotice (tromboze ale venelor profunde ale membrelor şi venelor renale, embolii pulmonare). Insuficienţa renală apare la 20-30% dintre pacienţi şi se instalează în general lent. Hipertensiune arterială se întâlneşte mai rar la debut (10-30%), dar este frecventă la cei cu deficit funcţional renal[1, 2, 36, 37].

Tratament

În formele secundare, combaterea cauzelor poate duce la dispariţia modificărilor renale.

În formele primare, în care evoluţia spontană este favorabilă la un procent important de pacienţi, utilitatea medicaţiei patogenetice trebuie pusă în balanţă cu efectele secundare. Atitudinea recomandată depinde de severitatea suferinţei glomerulare, respec-



tiv de gradul de risc[22, 36, 38]. Acesta poate fi apreciat luând în considerare amploarea proteinuriei şi funcţia renală (creatinina serică - rata de filtrare glomerulară) respectiv stabilitatea acesteia:

- la pacienţii cu risc scăzut (funcţie renală persistent bună şi proteinurie subnefrotică) se indică tratament nespecific cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei II sau sartani, normalizarea tensiunii arteriale (sub 130/80) şi evaluare periodică;
- în condiţii de risc crescut (proteinurie masivă, funcţie renală uşor sau moderat alterată sau în curs de deteriorare, hipertensiune arterială) se recomandă ciclofosfamida (mai rar clorambucil) în asociere cu prednison sau prednisolon, pe o perioadă de 6 luni; alternativ sau în cazul în care proteinuria nu este influenţată se indică înlocuirea ciclofosfamidei cu ciclosporină sau tacrolimus; Rituximab-ul, anticorp monoclonal anti-CD20 a fost de asemenea propus pentru tratamentul formelor refractare;
- la pacienţii cu creatininemia persistent crescută peste 3,5 mg/dl şi rinichi micşoraţi de volum, tratamentul imunosupresor nu este recomandat, riscurile depăşind beneficiile.

Profilaxia complicaţiilor tromboembolice trebuie făcută de rutină în sindromul nefrotic din glomerulopatia membranoasă dacă albuminemia scade sub aproximativ 2,5 g/dl şi nu există risc hemoragic important.

Evoluţia glomerulopatiei membranoase idiopatice este variabilă:

- remisiune spontană, de lungă durată (25-30%);
- remisiune parţială sau sindrom nefrotic recurent dar cu funcţie renală stabilă (25-35%);
- progresiune către insuficienţă renală cronică terminală (în 10-30) de ani şi/sau complicaţii majore din cauza sindromului nefrotic (30-35%).

Factori de prognostic negativ sunt proteinuria masivă, hipertensiunea arterială, insuficienţa renală, fibroza tubulointerstiţială, leziunile avansate ale membranei bazale glomerulare, sexul masculin şi vârsta înaintată.

Glomerulonefrita membranoproliferativă

Definiţie, epidemiologie

Glomerulonefrita membranoproliferativă este o formă heterogenă de suferinţă glomerulară, caracterizată, la microscopia optică, prin hipercelularitate mezangială, proliferare endocapilară, îngroşarea pereţilor capilarelor glomerulare datorită depunerilor de complexe imune şi/sau complement şi dedublarea membranei bazale glomerulare. Termeni sinonimi sunt glomerulonefrită mezangiocapilară sau lobulară.

Glomerulonefrita membranoproliferativă este mai frecventă la pacienţi între 7 şi 30 de ani. Prevalenţa este mai mare în ţările în curs de dezvoltare decât în cele industrializate, unde este în scădere în ultimele decenii[1, 2, 39].

Etiologie

Cele mai multe dintre glomerulonefritele membranoproliferative sunt secundare în cadrul unor:

- infecţii: cu virusurile hepatitice B sau C, în endocardită, abcese viscerale, şunt ventriculoatrial infectat, HIV, malarie, mononucleoză infecţioasă;
- boli autoimune: lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă, sindrom Sjögren;



- gamopatii monoclonale: mielom, macroglobulinemie Waldenström, boala lanţurilor uşoare sau grele de imunoglobuline, gamopatii monoclonale cu semnificaţie necunoscută[2, 39, 30].

Leziuni glomerulare asemănătoare pot fi întâlnite în ciroză, purpura trombotico-trombocitopenică/sindromul hemoliticouremic, nefrita de iradiere sau în sindromul anti-fosfolipidic.

Patogeneză

Principalele mecanisme patogenetice implicate în producerea glomerulonefritelor membranoproliferative sunt *depunerea de complexe imune* sau *activarea căii alternative a complementului*. Un al treilea mecanism, prin leziuni endoteliale (în microangiopatiile trombotice) intervine mai rar[1, 9, 39].

În glomerulonefritele membranoproliferative, *complexele imune* se formează de regulă în circulaţie dar şi ”in situ”, intrarenal, în condiţiile unui stimul antigenic persistent. Antigenele pot fi exogene (de ex. în infecţii) sau endogene (ADN şi histone - în lupus; antigene tumorale - în formele paraneoplazice); în multe situaţii nu pot fi identificate. La imunofluorescenţă, complexele pot fi observate sub forma depunerilor de imunoglobuline şi complement (C3 şi C4)[1, 2, 3, 9, 39, 40].

Calea alternativă a complementului este iniţiată de formarea directă a C3 convertazei (fără participarea C1, C2 sau C4). Activarea căii alternative este „temperată” de către diverşi inhibitori, precum factorul H, care accelerează degradarea C3 convertazei. La unii pacienţi cu glomerulonefrită membranoproliferativă a fost evidenţiat un autoanticorp circulant, factorul C3 nefritic (C3NF), care se leagă de factorul H şi îi inhibă activitatea, rezultatul fiind ”stabilizarea” C3 convertazei şi activarea persistentă a căii alternative. Alte defecte congenitale sau dobândite ale căii alternative au fost de asemenea descrie la pacienţii cu glomerulonefrită membranoproliferativă (deficit congenital de factor H, deficit al receptorilor pentru complement). Prezenţa depunerilor glomerulare de C3, nu şi de imunoglobuline (sau de C4), pledează pentru intervenţia căii alternative a complementului[1, 2, 3, 5, 9, 39, 40].

Morfopatologie

Din punctul de vedere al localizării depunerilor (apreciată cel mai bine electronomicroscopic), glomerulonefritele membranoproliferative sunt clasificate în 3 categorii, care nu se suprapun cu cele patogenetice: tipurile I - cu depuneri mezangiale şi subendoteliale, II - boala depunerilor dense şi III - cu depuneri mezangiale şi subepiteliale[2, 40].

În *tipul I* la microscopia optică se observă:

- depuneri subendoteliale şi în mezangiu, însoţite de proliferarea celulelor mezangiale şi expansiunea matricei, infiltrare endocapilară cu monocite; celularitatea crescută duce adesea la aspectul ”compartimentat”, ”lobular”, al glomerulilor;
- îngroşarea şi dedublarea pereţilor capilarelor glomerulare, prin depunerile subendoteliale (care deplasează celulele endoteliale) şi infiltrarea macrofagelor din mezangiu; membrana bazală este îngroşată şi dedublată prin secreţia unei neomembrane.

La imunofluorescenţă se pot evidenţia depuneri granulare de imunoglobuline (mai ales IgG, dar şi IgM şi IgA) şi fracţiuni de complement (C3).

Microscopia electronică vizualizează depuneri electronodense localizate subendotelial şi în mezangiu, precum şi modificările membranei bazale glomerulare.



În formele secundare natura depunerilor poate da informaţii etiologice. În lupus sunt patognomonice structurile tubuloreticulare din celulele endoteliale; în crioglobulinemie - depunerile amorfe sau granulare electronodense cu aspect de amprentă digitală[3, 39, 41].

Tipul II ("dense deposit disease") se caracterizează prin depuneri electronodense cu aspect de panglică în membrana bazală glomerulară, îngroşată neregulat. La imunofluorescenţă se evidenţiază C3 (fără imunoglobuline) în lungul membranei bazale glomerulare şi în mezangiu.

În tipul III, aspectul la microscopia optică este asemănător cu cel din tipul I, cu deosebirea că depunerile sunt atât subendoteliale cât şi subepiteliale, fiind constituite în principal de C3, nu şi de imunoglobuline.

Manifestări clinice, examinări de laborator

Simptomatologia renală poate fi precedată de infecţii respiratorii superioare şi constă dintr-o combinaţie de elemente nefrotice (proteinurie, uneori foarte amplă, cu hipoalbuminemie, hiperlipemie, edeme) şi nefritice (hematurie, uneori chiar macroscopică, hipertensiune arterială). Insuficienţa renală survine de regulă după mai mulţi ani de evoluţie, dar poate fi precipitată de transformarea histologică a glomerulonefritei, prin formarea de semilune[1, 2, 39, 40].

Bolile generale care pot evolua cu glomerulonefrită membranoproliferativă secundară (infecţii, boli autoimune, gamopatii monoclonale) trebuie căutate şi tratate sistematic. Glomerulonefrită membranoproliferativă de tip II se însoţeşte de regulă de lipodistrofie segmentară.

Hipocomplementemia persistentă apare la 50-70% dintre pacienţi:

- în tipul I scad fracţiunile C3 şi C4 (are loc activarea ambelor căi ale complementului);
- în tipul II şi III scade fracţiunea C3, nu şi C4 (este activată numai calea alternă).

Tratament

Nu există un consens actual în privinţa tratamentului glomerulonefritei membranoproliferative idiopatice. Pacienţii cu proteinurie *subnefrotică* şi funcţie renală normală ar trebui să primească doar tratament cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină şi să fie monitorizaţi regulat. La cei cu sindrom nefrotic şi funcţie renală normală sau marginal alterată ar trebui adăugat prednison, pe o perioadă iniţială de 3-4 luni; în caz de răspuns terapeutic, administrarea poate fi prelungită, cu scăderea progresivă a dozelor. Pacienţii refractari la corticoterapie sau cei care se prezintă cu creatinina crescută pot beneficia de o combinaţie de ciclofosfamidă orală (sau micofenolat mofetil) cu prednison. Ciclosporină sau rituximab-ul au fost de asemenea încercate[22, 39, 40, 42].

Evoluţia către insuficienţă renală cronică are loc relativ rapid, pe parcursul a 9-12 ani în tipul I, şi ceva mai repede, în 5-12 ani, în tipul II. Factori negativi de prognostic sunt sindromul nefrotic la prezentare, creatinina crescută, hipertensiunea şi asocierea cu proliferare extracapilară (cu semilune). Glomerulonefrita membranoproliferativă tinde să recidiveze pe rinichiul transplantat (30%), cu risc de pierdere a grefei.



Bibliografie

1. Lewis J, Neilson E. Glomerular disease. In: Harrison's principles of internal medicine, sub red. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. Ed McGraw Hill, New York 2015;p: 1831-50.
2. Nachman P, Jennette J, Falk R. Primary glomerular disease. In: The Kidney, sub red. Taal M, Chertow G, Marsden Ph, Skorecki K, Yu A, Brenner B. Ed. Elsevier Saunders Philadelphia 2012;p: 1100-91.
3. Appel G, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary glomerular disease. In: The Kidney, sub red. Taal M, Chertow G, Marsden Ph, Skorecki K, Yu A, Brenner B. Ed. Elsevier Saunders Philadelphia 2012;p:l 192-277.
4. Fervenza F, Sethi S. Mechanism of immune injury of the glomerulus. In UpToDate. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam 2015.
5. Rennke H, Denker B. Renal Pathophysiology Ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2014.
6. Jennette J, Olson J, Schwartz M, Silva F. Primer on the pathologic diagnosis of renal disease. In: Heptinstall's pathology of the kidney, sub red. Jennette J, Olson J, Schwartz M, Silva F. Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2007;p:98-125.
7. Floege J, Feehally J. Introduction to glomerular disease: clinical presentation. In: Comphrehensive clinical nephrology, sub red. Floege J, Johnson R, Feehally J. Ed. Elsevier Saunders, Philadephia 2010;p:193-207.
8. Vlăduţiu D. Glomerulopatii. In: Nefrologie pentru examenul de licenţă şi rezidenţiat sub red. Vlăduţiu D, Spânu C, Dulău-Florea I. Ed. UMF Cluj-Napoca 1999;p: 1 -56.
9. Jennette J, Falk R. Glomerular clinicopathologic syndromes. In: National Kidney Foundation's primer on kidney disease, sub red.Gilbert S, Weiner D. Ed. Elsevier Saunders, Philadephia 2014;p: 152-69.
10. Manasia M. Glomerulopatii. Ed. Institutului de Medicină şi Farmacie, Cluj-Napoca 1978.
11. Ursea N. Tratat de Nefrologie. Ed. Fundaţiei Române a Rinichiului 2006.
12. Herbert L, Parikh S. Differential diagnosis and evaluation of glomerular disease. In UpToDate. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam 2015.
13. Covic A, Covic M, Segall L. Manual de nefrologie. Ed. Polirom, Bucureşti. 2007.
14. Haas M. IgA nephropathy. In: Heptinstall's pathology of the kidney, sub red. Jennette J, Olson J, Schwartz M, Silva F. Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2007; p:424-87.
15. Baratt J, Feehally J. Immunoglobulin A nephropathy and related disorders. In: National Kidney Foundation's primer on kidney disease, sub red. Gilbert S, Weiner D. Ed. Elsevier Saunders, Philadephia 2014;p: 185-92.
16. Feehally J, Floege J. IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis. In: Comphrehensive clinical nephrology, sub red. Floege J, Johnson R, Feehally J. Ed. Elsevier Saunders, Philadephia 2010;p: 270-82.
17. Baratt J, Feehally J. Pathogenesis of IgA nephropathy. In UpToDate. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam 2015.
18. Baratt J, Feehally J. Clinical presentation and diagnosis of IgA nephropathy. In UpToDate. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam 2015.
19. Cattran D, Apple G. Treatment and prognosis of IgA nephropathy. In UpToDate. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam 2015.
20. Appel G, Kaplan A. Overview of the classification and treatment of rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritis. In UpToDate. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam 2015.
21. Ronco P. Mechanism of glomerular crescent formation. In UpToDate. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam 2015.
22. Eckhardt K, Kasiske B, et al. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int 2012; 2:140-274.



23. Beck L, Salant D. Overview of heavy proteinuria and the nephrotic syndrome. In UpToDate. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam 2015.
24. Kelepouris E, Rowin B. Pathophysiology and treatment of edema in patients with the nephrotic syndrome. In UpToDate. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam 2015.
25. Olson J. The nephrotic syndrom and minimal change disease. In: Heptinstall's pathology of the kidney, sub red. Jennette J, Olson J, Schwartz M, Silva F. Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2007,p: 126-55.
26. Romoşan I, Voiculescu M, Golea O. Sindromul nefrotic. Ed. Academiei Române. 1992.
27. Alain Meyrier. Etiology, clinical features and diagnosis of minimal change disease in adults. In UpToDate. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam 2015.
28. Ciocâlteu A. Tratat de nefrologie. Ed. Naţional, Bucureşti 2006.
29. Mason P, Hoyer P. Minimal change nephrotic syndrome. In: Comphrehensive clinical nephrology, sub red. Floege J, Johnson R, Feehally J. Ed. Elsevier Saunders, Philadephia. 2010;p:218-27.
30. Radhakrishnan J. Treatment of minimal change disease in adults. In UpToDate. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam 2015.
31. Reiser J. Epidemiology, classification and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. In *UpToDate*. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam 2015.
32. Hladunewich M, Avila-Cassado C, Gipson D. Focal segmental glomerulosclerosis. In: National Kidney Foundation's primer on kidney disease, sub red.Gilbert S, Weiner D. Ed. Elsevier Saunders, Philadephia 2014;p:170-84.
33. Schwartz M. Focal segmental glomerulosclerosis. In: Heptinstall's pathology of the kidney, sub red. Jennette J, Olson J, Schwartz M, Silva F. Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2007;p:156-204.
34. Cattran D, Appel G. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. In UpToDate. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam 2015.
35. Baratt J, Feehally J. Causes and diagnosis of membranous nephropathy. In UpToDate. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam 2015.
36. Couser W, Cattran D. Membranous nephropathy. In: Comphrehensive clinical nephrology, sub red. Floege J, Johnson R, Feehally J. Ed. Elsevier Saunders, Philadephia 2010;p: 248-59.
37. Schwartz M. Membranous glomerulonephritis. In: Heptinstall's pathology of the kidney, sub red. Jennette J, Olson J, Schwartz M, Silva F. Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2007;p:205-53.
38. Cattran D. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. In UpToDate. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam 2015.
39. Zhou Xin, Silva F. Membranoproliferative glomerulonephritis. In: Heptinstall's pathology of the kidney, sub red. Jennette J, Olson J, Schwartz M, Silva F. Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2007;p:254-322.
40. Schena F, Alpers C. Membranoproliferative glomerulonephritis, dense deposits disease and cryoglobulinémie glomerulonephritis. In: Comphrehensive clinical nephrology, sub red. Floege J, Johnson R, Feehally J. Ed. Elsevier Saunders, Philadephia 2010;p:260-269.
41. Spânu C, Crăciun C, Olinici CD, Petrescu M, Cristea A, Vlăduţiu D, Buoncristiani U. Histological, electron microscopical and immunofluorescent studies in cryoglobulinémie glomerulonephritis. In: Current problems and techniques in cellular and molecular biology. Ed. Mirton, Timisoara 1996;p:419- 429.
42. Niaudet P. Evaluation and treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. In UpToDate. Ed Wolters Kluwer, Amsterdam, 2015.



27. NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE

Eugen Moţa, Sorin Ioan Zaharie

Nefropatiile tubulo-interstiţiale (NTI) sunt afecţiuni renale în care leziunile iniţiale sunt situate în interstiţiul renal, ulterior adăugându-se modificări tubulare, cu păstrarea integrităţii glomerulare şi a vascularizaţiei intrarenale[1].

Leziunile tubulo-interstiţiale însoţesc şi nefropatiile glomerulare, prezenţa fibrozei interstiţiale şi atrofiei tubulare fiind un indicator al ireversibilităţii leziunilor[2].

Clasificarea actuală a nefropatiilor tubulo-interstiţiale elaborată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii în funcţie de etiologie, datele clinice şi aspectul histologic cuprinde[2]:

• Infecţia:
- NTI acute infecţioase - pielonefrita acută
- NTI acute infecţioase asociate cu infecţii sistemice
- NTI cronice infecţioase - pielonefrita cronică
- infecţii renale specifice

• NTI determinate de medicamente
• NTI asociate cu boli imunologice
• Uropatia obstructivă
• Nefropatia de reflux
• NTI asociate cu necroza papilară
• NTI determinate de metale grele
• Suferinţa/necroza tubulară acută toxică, ischemică
• NTI determinate de cauze metabolice
• Patologie tubulo-interstiţială cu caracter ereditar
• NTI asociate cu neoplazii
• Leziuni tubulo-interstiţiale asociate celor glomerulare sau/şi vasculare
• Nefropatia endemică balcanică - agresiune toxică determinată de *Aristolochia*

Nefropatiile tubulo-interstiţiale acute infecţioase asociate cu infecţii sistemice

Leziunile tubulo-interstiţiale renale din infecţiile sistemice se pot produce prin mecanism imunologic sau prin efect tubulo - toxic al medicaţiei antiinfecţioase administrate[3].

Etiologie: înaintea erei antibioticelor, cea mai frecventă cauză a NTI acute era reprezentată de infecţiile sistemice (scarlatina sau difteria).[4] Actual, NTI acute infecţioase sunt mai rare, iar agenţii infecţioşi sunt mai frecvent virusuri *(Hanţa, HIV, Polyoma)*, fungi, paraziţi sau bacterii rare (*Leptospira, Rickettsia* etc.). Principalii agenţi patogeni care pot determina leziuni tubulo-interstiţiale prin mecanism imun sunt[3]:

- virusuri (v. *Epstein-Barr,* v. citomegalic, v. hepatitei B, v. hepatitei C, v. imunodeficienţei umane, v. *Hanta)*



- bacterii *(Streptococul, Corynebacterium difterie, Brucella, Leptospira, Spirocheta, Legionella pneumophilia, Yersinia)*
- fungi *(Candida albicans, Histoplasma)*
- alţi agenţi *(Toxoplasma, Leshmania, Mycoplasma, Rickettsia, Mycobacterium).*

Clinica NTI acute secundare unei infecţii sistemice este dominată de manifestările afectării organice de bază[2]. La acestea se adaugă insuficienţa renală acută (IRA) cu oligurie sau cu diureză conservată, instalată la câteva zile de la debutul infecţiei. Examenul de urină relevă prezenţa proteinuriei şi sediment urinar cu leucociturie, eozinofilurie, hematurie. Proteinuria nu depăşeşte, de regulă, 1 g/24 ore. Puncţia biopsie renală, efectuată în cazul IRA severe de etiologie incertă, indică prezenţa infiltratului inflamator interstiţial, format din polimorfonucleare neutrofile şi afectare tubulară variabilă, permiţând formularea certă a diagnosticului de NTI acută.

Infecţia cu virusul Hanta se transmite de la rozătoare şi debutează la 1-2 săptămâni de la expunere cu febră, hemoragii, stare de şoc. Afectarea renală se manifestă prin IRA. Prezenţa infecţiei virale se confirmă prin testul ELISA (Ig M anti-*Hanta).* Puncţia biopsie renală permite identificarea antigenului *Hanta* prin metode histochimice, dacă diagnosticul nu a putut fi stabilit prin teste serologice[4].

Infecţia cu HIV determină rar NIA, cea mai frecventă afectare renală fiind glomerulonefrita[4]. Puncţia biopsie renală permite formularea cu certitudine a diagnosticului de afectare renală la pacienţii infectaţi cu HIV. Terapia antiretrovirală (indinavir) poate induce NIA prin stimularea imunităţii[3].

Leptospiroza este cea mai răspândită zoonoză, care se transmite prin contact cu urina animalelor purtătoare care contaminează apa sau solul. Infecţia cu *Leptospira* poate determina în 5-10% din cazuri insuficienţă multiplă de organe (renală, hepatică, pulmonară), febră, hemoragii, icter colestatic cu evoluţie nefavorabilă în lipsa tratamentului. Tipul de afectare renală determinată de *Leptospira* este în principal NIA[4].

Pielonefrita acută

Definiţie

Pielonefrita acută (PNA) reprezintă o nefropatie acută produsă de o infecţie a bazinetului renal, cu invadarea interstiţiului renal.

Epidemiologie. Datele statistice referitoare la incidenţa PNA sunt limitate datorită dificultăţilor de diferenţiere a infecţiilor de tract urinar joase (cistite, uretrite, prostatite) de cele înalte (pielonefrite). În Statele Unite se estimează apariţia a cel puţin 250.000 de cazuri de PNA anual[5]. Incidenţa PNA diferă în funcţie de o serie de factori demografici sau de mediu:

• sexul - PNA este mai frecvent întâlnită la sexul feminin (15-17 cazuri/10.000 femei), comparativ cu sexul masculin (3-4 cazuri/10.000 bărbaţi)[5];

• vârsta - incidenţa PNA este mai ridicată la anumite grupe de vârstă: între 0 şi 4 ani la ambele sexe; la grupele de vârstă 15-35 de ani şi peste 80 de ani la femei, respectiv la peste 85 de ani la bărbaţi[1];

• rasa - nu există date clinice care să susţină o incidenţă mai ridicată a PNA la anumite grupe rasiale[6];

• sezon - cazuri mai frecvente de PNA au fost înregistrate în statul Washington din Statele Unite în lunile iulie şi august la femei, respectiv august şi septembrie la bărbaţi[5].



Etiologie. La nivelul tractului urinar, cu excepţia uretrei anterioare, nu există germeni în mod normal. Infecţia tractului urinar (ITU) este prezentă dacă urocultura relevă peste 10^5 unităţi formatoare de colonii (UFC)/ml ("bacteriurie semnificativă"), valori mai reduse datorându-se probabil contaminării urinei în cursul recoltării[7].

Există o serie de situaţii clinice în care valori ale bacteriuriei situate între 10^2 şi 10^5 UFC/ml indică prezenţa ITU[7]:

- bacteriurie joasă >10^3 UFC/ml asociată cu simptome acute de ITU la femei;
- bacteriurie >10^4 UFC/ml la pacient cu simptome de pielonefrită acută.

ITU sunt în majoritatea situaţiilor cauzate de un singur germen patogen. Acesta diferă în funcţie de absenţa sau prezenţa unor factori favorizanţi (definind ITU necomplicate respectiv, ITU complicate). Factorii favorizanţi locali (reno-urinari) sunt anomalii anatomice şi/sau funcţionale, dar şi manevre instrumentale la nivelul tractului urinar. Există şi factori favorizanţi generali ai ITU care produc o stare de imunodeficienţă (sarcina, diabetul zaharat, neoplazii tratate cu imunosupresoare, boala cronică de rinichi, transplantul de organe). Cel mai frecvent, microorganismele patogene care produc ITU sunt bacterii (predominant gram-negative), mai rar fiind întâlniţi fungi, virusuri, mycoplasme[8].

Dintre bacteriile care produc ITU, cea mai frecvent întâlnită este *Escherichia coli* (70% - 95% din ITU necomplicate, respectiv 21-54% din cele complicate). Alte bacterii gram-negative *(Proteus mirabilis, Klebsiella spp, Citrobacter spp, Enterobacter spp, Pseudomonas aeruginosa)* determină mai frecvent ITU complicate[5, 8].

Bacteriile gram-pozitive determină mai rar ITU. Astfel, *Staphylococcus saprophyticus* este întâlnit în 5-10% din ITU necomplicate. *Staphylococcus aureus* determină 1- 23% din ITU complicate, prin diseminarea hematogenă, de la focare infecţioase extrarenale.

ITU polimicrobiene se întâlnesc doar în câteva situaţii clinice: cateterizare urinară îndelungată, fistulă uro-genitală sau uro-digestivă, evacuare dificilă a vezicii urinare, care necesită manevre instrumentare urologice repetate[7].

Clinic. Debutul bolii este brusc, în plină stare de sănătate, în câteva ore până la o zi. Tabloul clinic complet al PNA necomplicate cuprinde manifestări generale de infecţie, durere lombară, asociate cu sindrom cistitic sau manifestări digestive[7-10]:

- manifestări generale de infecţie: febră mare (39°-40°C), frisoane, transpiraţii, cefalee, mialgii, artralgii, ameţeli;
- semne de afectare a tractului urinar superior: dureri lombare (uni- sau bilaterale) de intensitate variată (surde, mai rar colicative, în prezenţa unui obstacol la nivelul căilor urinare); durerea poate fi absentă uneori la pacienţii cu diabet zaharat, etilism cronic sau cei cu transplant renal;
- sindromul cistitic (dureri suprapubiene, arsuri micţionale, polakiurie, disurie, urinei tulburi) poate preceda debutul PNA, atestând propagarea ascendentă a infecţiei urinare;
- manifestări digestive: greaţă, vărsături lichidiene, mai rar scaune diareice;

Examenul obiectiv relevă:

- la palpare: sensibilitate la nivelul lombelor, puncte ureterale superior şi mijlociu dureroase, punctele costo-musculare şi costo-vertebrale dureroase;
- la percuţia lombelor: manevra Giordano pozitivă;



- manifestări cardiovasculare: tahicardie concordantă cu febra, TA normală sau uşor scăzută; o valoare a TA sistolice sub 90 mmHg, în contextul şocului septic;
- semne de deshidratare (induse de febră): limbă uscată, pliu cutanat persistent.

Date paraclinice. Tabloul biologic relevă prezenţa sindromului inflamator, a leucocituriei asociată cu bacteriurie semnificativă, iar funcţia renală este de obicei normală sau uşor redusă, de obicei tranzitor[7-11]:

• sindrom inflamator nespecific: valori crescute ale VSH-ului, fibrinogenului seric, proteinei C reactive, leucocitoză cu neutrofilie;

• examenul sumar de urină patologic:
- leucociturie/piurie cu cilindri leucocitari (atestă originea renală a leucocituriei);
- hematurie (inferioară leucocituriei), rar macroscopică (în necroza papilară);
- proteinurie redusă (sub 1 g/24 ore);

• urocultura este considerată pozitivă dacă este prezentă "bacteriuria semnificativă" $>10^5$ UFC/ml;

• hemoculturile pot fi pozitive (în 20% din cazuri), cu acelaşi germen evidenţiat de urocultură;

• creatinina şi ureea serică permit evaluarea funcţiei renale, de obicei valorile lor fiind normale; prezenţa retenţiei azotate semnifică apariţia insuficienţei renale acute (IRA) prin mecanism prerenal, datorită pierderilor lichidiene prin vărsături. Evaluarea funcţiei renale este obligatorie înainte de efectuarea unei explorări imagistice cu substanţă de contrast (urografie, TC), pentru diagnosticul precoce şi prevenţia nefropatiei de contrast.

Explorările imagistice se limitează de obicei la efectuarea ecografiei renale, metodă neinvazivă, care evidenţiază rinichi cu dimensiuni uşor crescute şi indice parenchimatos păstrat. Evaluarea ecografică permite şi depistarea obstrucţiei tractului urinar (dilataţii pielo-caliceale) şi a litiazei renale. Radiografia renală simplă este utilă pentru depistarea prezenţei şi localizării calculilor renali radioopaci. Urografia nu este indicată în PNA, datorită riscului crescut de nefropatie de contrast, fiind utilă după trecerea episodului acut, pentru depistarea unor factori reno-urinari obstructivi favorizanţi ai PNA. Se constată reducerea eliminării substanţei de contrast (uneori unilateral), elongaţia şi compresia calicelor, hipotonia calicelor şi ureterelor[11]. Tomografia computerizată cu substanţă de contrast, după evaluarea prealabilă a funcţiei renale, este utilă la pacienţii cu PNA probabil complicată, pentru depistarea anomaliilor structurale sau funcţionale renale, dar şi a complicaţiilor septice renale (abces renal) şi perirenale (flegmon perirenal). Aspectul tomografic specific pentru PNA constă în apariţia pe imaginile precoce a unor zone triunghiulare hipodense cu vârful în hilul renal şi baza la cortex, zone care devin hiperdense pe imaginile tardive. Circumstanţele clinice în care se suspicionează o PNA complicată sunt următoarele[11]:
- primul episod de PNA la bărbat;
- al 2-lea episod de PNA la femeie;
- prima PNA severă (colică renală, hematurie, proteinurie, leucociturie persistentă, IRA) la femeie.

Consulturile interdisciplinare (ginecologic la femei, respectiv urologic la bărbat) sunt obligatorii pentru depistarea sarcinii, respectiv a factorilor obstructivi subvezicali (hipertrofia prostatei, stricturi uretrale etc.).



Diagnosticul pozitiv de PNA se formulează pe baza datelor clinice (febră, durere lombară, sindrom cistitic), biologice (leucociturie, cilindri leucocitari, urocultură pozitivă) şi a aspectului ecografic (rinichi de dimensiuni uşor mărite cu indice parenchimatos păstrat).

Diagnosticul diferenţial al PNA se face:

• cu alte boli febrile renale sau extrarenale: nefropatii tubulo-interstiţiale acute neinfecţioase (prin hipersensibilizare la medicamente, din boli imunologice), pielonefrita cronică acutizată, tuberculoza renală, pneumonia acută, colecistita acută, boala inflamatorie pelvină, pelvi-peritonita, avortul septic;

• infecţiile urinare joase: cistita, uretrita, prostatita, în prezenţa sindromului cistitic.

Complicaţiile PNA sunt numeroase, mai frecvente în formele complicate de PNA:

• complicaţii acute: abcesul renal, flegmonul perinefretic, pionefroza, necroza papilară, şocul toxico-septic, IRA, acutizarea bolii cronice de rinichi (BCR);

• complicaţii cronice: pielonefrita cronică, boala cronică de rinichi.

Tratament. În funcţie de severitatea bolii, tratamentul pacientului cu PNA se poate efectua la domiciliu (dacă există posibilităţi de supraveghere medicală) sau în spital.

Criteriile de internare în spital ale pacientului cu PNA sunt următoarele[9]:

• intoleranţa digestivă (vărsături/diaree), care impune administrarea parenterală a medicaţiei;

• PNA complicată;

• incomplianţa la terapia cu antibiotice (pacienţi care îşi modifică singuri dozele de medicamente şi perioada terapiei).

Obiectivele terapiei PNA[11]:

- eradicarea infecţiei (cu antibiotice/chimioterapice);
- depistarea şi corectarea factorilor favorizanţi reno-urinari şi/sau generali ai PNA;
- prevenirea recidivei infecţiei urinare înalte.

Mijloace terapeutice în PNA:

- măsuri generale igieno-dietetice;
- tratament medical etiologic (antibiotice/chimioterapice) şi simptomatic;
- tratament chirurgical (urologic).

Măsurile generale cuprind o serie de recomandări dietetice şi de ordin igienic[9, 11]:

• repaus la pat până la dispariţia febrei (în medie 8-10 zile);

• aplicarea de căldură locală în regiunea lombară;

• aport de lichide între 2000 şi 2500 ml/24 ore;

• modificarea dietei pentru normalizarea tranzitului intestinal în caz de constipaţie/diare;

• alcalinizarea urinei cu bicarbonat de sodiu alimentar administrat oral, pentru creşterea activităţii bactericide a antibioticelor de tip macrolide sau aminoglicozide.

Tratamentul etiologic al PNA are ca scop combaterea procesului infecţios cu antibiotice, administrate imediat după recoltarea uroculturii şi a hemoculturii. Alegerea antibioticului iniţial se face empiric, în funcţie de germenul microbian potenţial, de toleranţa digestivă şi severitatea PNA. Se indică folosirea unor antibiotice cu spectru larg de acţiune (asupra unor bacterii gram-negative şi pozitive), în doze bactericide,



care să asigure o concentraţie urinară ridicată şi o difuziune tisulară bună (în special în medulara renală)[9].

Există grupe speciale de pacienţi la care alegerea antibioticului se face ţinînd seama şi de prezenţa sarcinii (la femeile în pre-menopauză), respectiv a bolii cronice de rinichi[9]:

• la femeia gravidă, datorită riscului teratogen (în special în primele trei luni ale sarcinii), este contraindicată administrarea de chinolone, aminoglicozide şi Cotrimoxazol pentru tratamentul PNA. Antibioticele permise în sarcină sunt ampicilina, penicilinele, cefalosporinele sau carbenicilina;

• PNA la pacienţii cu boală cronică de rinichi în stadiile 4 sau 5 (inclusiv dializaţi) necesită reducerea dozelor de antibiotice, cu prelungirea perioadei de terapie peste 14 zile, fără a se cunoaşte exact durata optimă.

În formele uşoare şi moderate de PNA, la pacienţii cu toleranţă digestivă bună, antibioticele se administrează pe cale orală, pe o perioadă de 7-10 zile, folosind la alegere o chinolonă sau o cefalosporină de generaţia a 3-a. Dozele zilnice recomandate sunt următoarele[9]:

- ciprofloxacin 500-750 mg/12 ore, levofloxacin 250-500 mg/zi, ceftibuten 400 mg/zi, cefpodoxime proxetil 200 mg/12 de ore.

Formele severe de PNA, cu intoleranţă digestivă (vărsături şi/sau diaree), necesită spitalizare şi terapie parenterală iniţială pînă la remiterea febrei şi încă două zile ulterior, cu asocierea a două clase de antibiotice: betalactamine cu chinolone sau amino- peniciline cu aminoglicozide[9, 11]:

- ampicilina 1 g/6 ore, ciprofloxacin 200-400 mg/12 ore, ofloxacin 200-400 mg/ 12 ore, ceftriaxone 1 g/12 ore, cefazolin 1g/8 ore, cefoperazone 1g/12 ore, amikacina 7,5 mg/kg corp/12 ore, tobramicina 1 mg/kg corp/8 ore, gentamicina 1 mg/kg corp/8 ore.

Tratamentul iniţial al PNA cu aminoglicozide se va utiliza în absenţa unor alternative, datorită riscului de nefrotoxicitate, mai ridicat la pacienţii vârstnici şi la cei cu boală cronică de rinichi. Terapia antibiotică parenterală se continuă cu preparate orale până la 14 zile în PNA necomplicate respectiv, 2-6 săptămâni în PNA complicate. Eficienţa tratamentului antibiotic este susţinută de ameliorarea simptomatologiei şi confirmată de eradicarea infecţiei urinare, situaţie în care uroculturile de control senate la 7, 14 şi 30 de zile şi apoi în fiecare lună până la 6 luni sunt negative[9].

Persistenţa uroculturii pozitive impune înlocuirea schemei antibiotice conform antibiogramei şi efectuarea de explorări imagistice (repetarea ecografiei, eventual TC de abdomen) pentru depistarea unor factori favorizanţi obstructivi sau a evoluţiei nefavorabile a PNA, cu apariţia unor eventuale abcese renale sau perirenale[5, 7].

Tratamentul simptomatic vizează scăderea febrei prin utilizarea de antitermice, ameliorarea durerii lombare cu antispastice, analgetice şi normalizarea toleranţei digestive (antiemetice, prokinetice).

Tratamentul chirurgical (urologic) este indicat în PNA complicată[11]:

• cu uropatie obstructivă (hidronefroză), care impune dezobstrucţia prin montarea unei sonde JJ ureterale;

• cu complicaţii locale septice (abces perirenal, flegmon perirenal, pionefroză), care necesită drenaj percutan sau chirurgical, iar în unele cazuri chiar nefrectomie unilaterală polară sau totală.



Pielonefrita cronică

Definiţie

Pielonefrita cronică (PNC) reprezintă o nefropatie tubulo-interstiţială cronică caracterizată prin inflamaţie şi fibroză renală produse prin infecţie renală recurentă sau persistentă, reflux vezico-ureteral (RVU) sau alte cauze de obstrucţie a tractului urinar[12, 13].

Epidemiologie. Studii clinice efectuate în Statele Unite au evidenţiat variaţii ale prevalenţei PNC dependente de vârstă, sex şi rasă[13]:

- PNC este de 2 ori mai frecventă la femei, comparativ cu bărbaţii;
- prevalenţa PNC este mare la copii mici (sub 2 ani) şi scade la copii mari şi adulţi;
- copiii de rasă albă fac de 3 ori mai frecvent PNC faţă de cei afro-americani.

Etiologie. Agenţii etiologici ai **PNC** sunt mai frecvent bacili gram-negativi, în special *Escherichia coli.* În PNC complicate şi în cele nosocomiale se întâlnesc mai frecvent *Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus, Providencia şi Pseudomonas. Stafilococul auriu* provine de la focare infecţioase extrarenale şi pătrunse în rinichi pe cale hematogenă, producând abcese corticale. ITU înalte cu *Enterococ* sunt mai rare, dar persistă mai mulţi ani. Infecţiile renale cu bacterii anaerobe *(Clostridium perfringens, Bacteroides şi Fusobacterium)* sunt mai frecvente la pacienţii vârstnici, la cei cu cateter vezical sau anomalii reno-urinare. Fungii *(Candida, Aspergillius, Nocardia, Cryptococcus, Histoplasma)* pot produce în special abcese renale prin diseminare fungică hematogenă, pacienţii la risc fiind cei cu diabet zaharat sau imunodepresie[11].

Factorii favorizanţi, care predispun şi întreţin infecţia renală din PNC sunt:

- refluxul vezico-ureteral (cel mai frecvent), uropatia obstructivă, sexul feminin, vârstele extreme (copiii, vârstnicii), sarcina, diabetul zaharat, istoricul de manevre instrumentare urologice.

Clinic. Istoricul nefrologic este pozitiv la **70%** din cazurile cu PNC, sugerând o ITU recidivantă sau persistentă: episoade anterioare de ITU acută (cistită, PNA) în copilărie sau asociate sarcinii, episoade febrile repetate, vagi dureri lombare intermitente, intervenţii urologice anterioare pentru uropatie obstructivă (stricturi, calculi, tumori) sau prezenţa refluxului vezico-ureteral. În **30%** din cazuri anamneza nefrologică este negativă, diagnosticul de PNC fiind formulat după evaluarea unui pacient care este depistat cu una sau mai multe anomalii clinice sau biologice: urocultura pozitivă, proteinurie, HTA sau BCR[11].

Manifestările clinice în PNC sunt necaracteristice şi diverse, fiind prezente simptome aparţinând mai multor aparate[8, 9, 11, 12]:

- reno-urinare: polakiurie, disurie, dureri lombare uni- sau bilaterale, lombalgii în cursul micţiunii (sugerează RVU), urină tulbure, urât mirositoare la emisie; poliuria însoţită de senzaţie de sete şi nicturia se pot datora scăderii capacităţii de concentrare a urinii;
- cardio-vasculare: HTA moderată, predominant diastolică (1/3 din PNC în stadii avansate);
- digestive: inapetenţă, greaţă, vărsături;
- generale nespecifice: febră (în episoadele de acutizare ale PNC), astenie fizică, scădere ponderală, cefalee.



La examenul clinic se decelează semne clinice similare PNA, în episoadele de acutizare ale PNC: sensibilitate la palparea lombelor, nefromegalie dureroasă (hidronefroză), manevra Giordano pozitivă uni- sau bilateral. HTA moderată, predominant diastolică, este prezentă în 1/3 din PNC în stadii avansate.

Date paraclinice[8, 11, 12]

Datelele biologice relevă:

• anemie normocromă (tardiv);

• urocultură pozitivă (bacteriurie >10^5/UFC) doar la 50% din pacienţii cu tablou clinic sugestiv de acutizare a PNC (febră, durere lombară, polakiurie);

• examenul sumar de urină:

- leucociturie (mai pronunţată în perioadele de acutizare a PNC);
- cilindri leucocitari (rar), atestă originea renală a leucocituriei;
- hematurie inferioară leucocituriei.

• proteinurie moderată 1-2 g/24 de ore, care depăşeşte 3,5 g/24 de ore (pro- teinurie nefrotică) doar în cazul asocierii unei glomerulosclerioze segmentare şi focale;

• probele funcţionale renale evidenţiază afectarea precoce a medularei renale:

- osmolaritate urinară sub 500 mOsm/l şi densitate urinară de 1010-1015 (prin scăderea capacităţii de concentrare a urinei);
- acidoză hipercloremică (clor seric 120-125 mEq/l) şi hiperpotasemie;
- hiponatremie cu creşterea natriuriei;
- retenţia azotată (valori crescute ale ureei şi creatininei serice) poate fi prezentă tranzitor (episod de acutizare a PNC cu IRA) sau persistentă datorită apariţiei BCR[4].

Explorările imagistice

Ecografia renală este indicată ca metodă de screening pentru evaluarea rinichilor, sugestive pentru PNC fiind dimensiunile reduse şi inegale ale celor doi rinichi, conturul neregulat, ecogenicitatea crescută a zonei medulare şi eventual prezenţa unui factor obstructiv: calcul (formaţiune hiperecogenă cu con de umbră posterioară) sau hidronefroză (dilataţii pielo-caliceale)[8].

Urografia este metoda radiologică cea mai importantă pentru vizualizarea parenchimului renal şi a căilor excretorii, putând fi realizată şi la pacienţii cu disfuncţie renală moderată (RFG 30-60 ml/min), doar dacă informaţiile furnizate sunt indispensabile pentru conduita terapeutică, datorită riscului ridicat de nefropatie de contrast[9]. În PNC, urografia relevă rinichi cu dimensiuni reduse şi inegale (unul fiind cu peste 1,5 cm mai mic decât cel controlateral), cu contur neregulat, atrofia unui pol renal (hipoplazie segmentară), reducerea indicelui parenchimatos (atrofie corticală), eventual calculi/nefro- calcinoză, calice moderat dilatate, convexe spre exterior (imagine "de floare ofilită"), bazinet şi uretere dilatate, cu contur neregulat[8, 11].

Scintigrama renală cu acid dimercapto-succinic marcat cu Tc^{99m} este metoda cea mai sensibilă pentru detectarea precoce a cicatricelor din PNC, înainte de a fi vizibile radiologic.

Diagnosticul pozitiv de PNC este dificil, datorită simptomelor nespecifice, în practica clinică fiind suficientă constatarea prezenţei bacteriuriei semnificative >10^5 UFC/ml asociate cu disfuncţie tubulară (hipostenurie, poliurie) şi a modificărilor ecografice/urografice (rinichi subdimensionaţi, inegali, cu contur boselat). În absenţa bacteriuriei este mai corect să se folosească termenul de nefropatie interstiţială, până la precizarea cauzei sale[11, 12].



Diagnosticul diferenţial al PNC se face cu:[11, 14]

• pielonefrita acută (lipsesc poliuria, hipostenuria şi modificările imagistice din PNC);

• ITU joase (domină polakiuria, disuria, probele funcţionale renale sunt normale, rinichii au aspect normal ecografic);

• nefropatii tubulo-interstiţiale cronice neinfecţioase (metabolice, medicamentoase etc.);

• tuberculoza renală (istoric de afectare bacilară pulmonară/extrapulmonară; piurie cu bacteriurie absentă la cultura pe medii uzuale; urocultura pe mediu Löwenstein stabileşte diagnosticul);

• alte cauze de rinichi inegali la examenele imagistice (HTA reno-vasculară confirmată de angioIRM/ecografie Doppler pe arterele renale; rinichiul hipoplazic congenital).

Complicaţiile PNC:[9, 12-14]

• HTA (1/3 din cazurile de PNC în stadii avansate);

• necroza papilară (în special la pacienţi cu diabet zaharat sau nefropatie analgezică);

• litiaza renală (în PNC cu germeni care secretă ureaza - *Proteus)*;

• pielonefrita xantogranulomatoasă;

• pionefroza (în prezenţa uropatiei obstructive);

• glomeruloscleroza segmentară şi focală la pacienţii cu PNC cu RVU;

• boala cronică de rinichi;

• materno-fetale la gravide - risc de preeclampsie, hipotrofie/malformaţii fetale.

Tratamentul PNC are ca obiective eradicarea infecţiei urinare înalte, corectarea disfuncţiei tubulare renale şi a factorilor favorizanţi obstructivi, rata eşecurilor terapeutice fiind foarte mare (70% din cazuri)[11].

Tratamentul antibiotic urmăreşte eradicarea ITU înalte persistente, obiectiv greu de atins datorită disfuncţiei tubulare, care face dificilă obţinerea unei concentraţii urinare bactericide, persistenţei uropatiei obstructive şi a organismului imunodeprimat. Iniţierea antibioterapiei este indicată după recoltarea a două uroculturi (care să ateste prezenţa bacteriuriei semnificative) şi a unei hemoculturi, folosind un antibiotic cu spectru larg, conform antibiogramei[11, 12]. Preparatele utilizate pot fi: chinolone, cefalosporine, beta- lactamine, chimioterapice sau aminoglicozide, în doze adaptate funcţiei renale: ciprofloxacin 2 x 500 mg/zi, norfloxacin 2 x 400 mg/zi, cefuroxim 2 x 500 mg/zi, amoxicilina 4 x 500 mg/zi, cotrimoxazol 2x2 cp/zi, nitrofurantoin 2 x 200 mg/zi, gentamicina 3 mg/kg corp/zi (fracţionată în 3 doze/zi - doar dacă germenul este rezistent la alte antibiotice, în doze şi ritm adaptate ratei filtrării glomerulare).

Datorită dificultăţii eradicării infecţiei, schemele terapeutice sunt indicate pe perioade variate de timp[11, 12]:

• antibioterapia de scurtă durată (7-14 zile) în episodul de acutizare al PNC;

• antibioterapia de lungă durată (6 săptămâni-6 luni) la pacienţii cu bacteriurie recidivantă după terapie de scurtă durată şi la bărbaţii cu ITU recurente, cu doza completă timp de 4 luni, apoi 1/2-1/3 din doză până la 6 luni.

Răspunsul la terapia antiinfecţioasă în PNC este susţinut de remisiunea simptomelor şi confirmat de absenţa bacteriuriei la urocultura de control recoltată la 48 de



ore de la iniţierea antibioterapiei, repetată la 14 zile, apoi lunar timp de 3 luni şi ulterior trimestrial până la 1 an[11].

Tratamentul antihipertensiv la pacienţii cu PNC nu prezintă particularităţi comparativ cu terapia la alţi pacienţi hipertensivi.

Terapia simptomatică (antiemetice, antitermice, antialgice) se adresează simptomelor din episoadele de acutizare ale PNC.

Tratamentul disfuncţiei tubulare renale din PNC vizează corectarea tulburărilor electrolitice şi acido-bazice prin administrarea de sare de bucătărie (în hiponatremie), bicarbonat de sodiu 10 g/zi (în acidoza hipercloremică), respectiv clorură de potasiu 2- 5 g/zi (în hipopotasemie). Tratamentul urologic se adresează PNC obstructive, fiind asociat cu administrarea unui antiseptic urinar (nitrofurantoin 400 mg/zi) pînă la îndepărtarea obstacolului urinar, eradicarea ITU facându-se după dezobstrucţie[14].

Refluxul vezico-ureteral şi nefropatia de reflux

Definiţii. Refluarea urinii din vezica urinară în ureter (uni- sau bilateral) datorită incompetenţei joncţiunii vezico-ureterale defineşte refluxul vezico-ureteral (RVU)[15, 16].

Nefropatia de reflux (NR) este o nefropatie tubulo-interstiţială cronică care apare la majoritatea cazurilor în copilărie şi este caracterizată prin prezenţa uni- sau bilaterală de cicatrice focale renale consecutiv infecţiilor urinare recidivante, la pacienţi cu anomalii ale tractului urinar (cel mai frecvent reflux vezico-ureteral sever)[15-19].

Epidemiologie

- frecvenţa RVU diferă în funcţie de vârstă şi sex:
- la copii sub 1 an - 70% predominant la băieţi; la 5 ani - 25% au RVU - predominant fetiţe; la 12 ani - 15%. RVU se poate remite spontan la 2 ani[17];
- la adulţi, 10% din femeile cu infecţii urinare au RVU[15].
- Nefropatia de reflux reprezintă afecţiunea renală de bază la 30% dintre copii, respectiv 10% dintre adulţii cu BCR în stadiul 5[18].

Etiologie. Clasificarea etiologică a refluxului vezico-ureteral[15, 16]:

■ RVU primar se datorează unei anomalii anatomice congenitale a joncţiunii uretero-vezicale, pe ureter morfologic normal sau patologic (megaureter, ureter dublu etc.); apare mai frecvent în copilărie (90%), rar la adult,

■ RVU secundar apare datorită unei anomalii anatomice dobândite a joncţiunii uretero-vezicale: vezica neurologică, radioterapia vezicii urinare, valve uretrale posterioare, reflux iatrogen (după meatotomie, după ureteroscopie, după sondaj ureteral).

Clinic. Simptomatologia RVU este diferită în funcţie de vârsta pacienţilor:

- la nou-născut se depistează ecografic hidronefroză neonatală, însoţită în 20-30% din cazuri de boală cronică de rinichi[15];
- la copii sub 3 ani predomină semnele generale: febră, tulburări digestive (anorexie, vărsături, diaree), hipotrofie staturo-ponderală[16];
- la copii peste 3 ani predomină semnele urinare: disurie, piurie, enurezis nocturn[16];
- la copii mari şi adolescenţi: HTA, dureri lombare când vezica urinară este plină, accentuate la începutul micţiunii;
- la adult apar infecţii urinare favorizate de sarcină, proteinurie (semn de glomeruloscleroză segmentară), HTA de obicei uşoară, asociată proteinuriei, reducerea pro-



gresivă a ratei filtrării glomerulare cu instalarea bolii cronice de rinichi - prin glomeruloscleroză asociată cu leziuni tubulointerstiţiale), litiaza renală (în special în infecţiile urinare cu *Proteus*);

- febra este un semn clinic important la orice vârstă şi sugerează un episod de pielonefrită acută[17].

Nefropatia de reflux poate fi prezentă la orice copil cu infecţie de tract urinar[18] şi se manifestă prin dezvoltare fizică deficitară, oprirea dezvoltării rinichilor, care rămân de dimensiuni reduse la examenele imagistice la 75% din subiecţi, HTA (în 50% din cazuri) indusă de glomeruloscleroza focală şi segmentară şi scăderea ratei de filtrare glomerulară cu instalarea bolii cronice de rinichi[17]. La adult, de obicei, simptomele apar tardiv, sunt nespecifice şi aparţin bolii cronice de rinichi[18].

Date paraclinice

Examene biologice sunt nespecifice pentru NR şi relevă piurie sterilă, leucociturie, proteinurie, de obicei sub 1 g/24 de ore, care poate atinge nivel nefrotic în cazul apariţiei leziunilor de glomeruloscleroză segmentară şi focală.

Examenele imagistice

1) *depistarea RVU* se face prin ecografie reno-vezicală şi cistografie micţională. Cistoureterografia micţională permite evaluarea prezenţei şi severităţii RVU[17]:

- ■ gradul I - se opacifiază doar ureterul;
- ■ gradul II - opacifierea ureterului, bazinetului şi calicelor, fără dilataţie;
- ■ gradul III - dilataţia uşoară/moderată a ureterului şi uşoară dilataţie a bazinetului;
- ■ gradul IV - dilataţia moderată a ureterului şi moderată dilataţie a bazinetului;
- ■ gradul V - dilataţia importantă a ureterului, bazinetului şi calicelor.

Ecografía renală permite evidenţierea dilataţiei bazinetului şi a calicelor.

Ecografía Doppler color ureterală poate vizualiza RVU prin evidenţierea inversării sensului de circulaţie a jetului urinar la joncţiunea vezico-ureterală şi în treimea distală a ureterului[17].

Screeningul imagistic pentru RVU este indicat la următoarele grupe de subiecţi[16, 17]:

• copiii cu malformaţii reno-urinare: hipospadias, rinichi în potcoavă, rinichi unic congenital, displazie multichistică, bazinet dublu, duplicitate ureterală, hidronefroză neonatală;

• familiile cu mai mult de un membru cu: HTA, proteinurie sau BCR la vârstă tânără.

2) *depistarea NR*

Ecografía renală este mai puţin specifică în precizarea modificărilor de NR, reducerea indicelui parenchimatos şi conturul neregulat putând sugera prezenţa cicatricelor renale.

Urografia intravenoasă permite aprecierea prezenţei cicatricelor la nivelul corticalei renale[17, 18]:

- arii de subţiere a corticalei (unice sau multifocale, uni- sau bilaterale), în special la polii renali;

- calice deformate, care din concave devin aplatizate („calice în măciucă");

- reducerea dimensiunilor renale în contrast cu rinichiul controlateral (normal sau hipertrofiat compensator).



Scintigrafia renală cu DMSA detectează cicatricele renale, care apar ca zone cu defect de fixare (lacune, ancoşe)[18]. Alte modificări scintigrafice în NR sunt: hipotrofia renală difuză, reducerea funcţiei unui rinichi (o diferenţă de peste 10% între cei doi rinchi fiind patologică)[17].

Complicaţii[18]:

- infecţii ale tractului urinar şi preeclampsie frecvente la femeile gravide cu NR;
- boala cronică de rinichi în caz de NR bilaterală.

Tratamentul RVU şi al NR este medical şi chirurgical.

a) tratamentul medical[17]:

• măsuri igieno-dietetice de profilaxie a ITU;

• medicaţie antiinfecţioasă, corelată cu vârsta pacientului: la nou-născut este indicată amoxicilina, la copii sunt utile biseptolul şi amoxicilina, iar la adolescent şi adult se pot administra chinolone. La gravidele cu ITU se va administra pe toată durata sarcinii nitrofurantoin 50 mg/zi[16];

• medicaţie antihipertensivă şi antiproteinurică folosind inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocante ale receptorilor de angiotensină, cu menţinerea valorilor presiunii arteriale sub 130/80 mmHg[18];

b) tratamentul urologic de reimplantare ureterală indicat la copii cu RVU de gradul III nu se mai practică pe scară largă[18].

Infecţii joase ale tractului urinar

Uretritele

Uretritele sunt afecţiuni inflamatorii ale uretrei. Se clasifică în funcţie de agentul patogen cauzal în uretrite specifice (gonococice) şi respectiv nespecifice.

Uretritele nespecifice (negonococice) sunt cauzate mai frecvent de chlamidii (30- *50%* din uretritele nespecifice) şi mycoplasme *(Ureaplasma urealyticum*: 10-30% din uretritele nespecifice). Alţi agenţi etiologici mai rar întâlniţi sunt: stafilococul saprofit, anaerobi, virusul *Herpex simplex*, adenovirusuri, *Trichomonas, Candida albicans*[19].

Clinic: la bărbaţi apar polakiurie, disurie şi secreţii uretrale. La femei poate apărea endocervicită şi salpingită. Mai pot apărea dureri uretrale şi adenopatii satelite.

Date paraclinice: frotiul colorat Gram din secreţia uretrală evidenţiază minim 4 neutrofile/câmp; se pot detecta anticorpi monoclonali pentru *Chlamydia.*

Complicaţii: epididimite la bărbaţi sub 35 ani, sindromul Reiter (uretrită, conjunctivită, artrită, afectare cutaneomucoasă)[12, 19].

Uretritele gonococice. Infecţia gonococică se transmite prin raport sexual încă din fazele incipiente, când este contaminată uretra şi colul uterin la femeie şi uretra distală la bărbat.

Clinic: După o perioadă de incubaţie de 3-7 zile la bărbat apar inflamaţia mucoasei meatului urinar şi scurgeri purulente. Femeile pot prezenta şi fenomene de cistită sau cervicită[19].

Date paraclinice: examenul bacteriologic al secreţiilor purulente recoltate la 4 ore de la prima micţiune evidenţiază diplococi gram-negativi în interiorul neutrofilelor. Prezenţa a minim 4 leucocite/câmp este semn de inflamaţie uretrală.

Diagnosticul diferenţial se face cu uretritele nespecifice.

Complicaţii. Netratată, uretrită gonococică determină endometrită, salpingită, piosalpinx, abces tuboovarian, pelvi-peritonită la femei, respectiv epididimită, prostatită,



stricturi uretrale, impotenţă şi sterilitate la bărbaţi. Pot apărea metastaze septice cu artrite (frecvent monoartrita genunchiului), meningită sau endocardita[12, 19].

Tratament[19]

• Uretritele gonococice beneficiază de tratament cu pefloxacin 800 mg, ofloxacin 400 mg, ciprofloxacin 250 mg administrate în doză unică.

• Uretritele negonococice cu *Chlamydia* răspund la doxiciclină, ofloxacină 7- 14 zile, cele cu *Ureaplasma* sunt sensibile la tetraciclină şi eritromicină.

• Uretrita cu *Candida* se tratează cu miconazol 1 g/zi 10 zile, fluconazol 100 mg/zi 3 zile, ketoconazol 200 mg/zi 10 zile.

• În uretritele cu *Trichomonas* la femeie se administrează tinidazol 2 g/zi în doză unică, repetată după 1 lună, asociat cu ovule cu metronidazol 1/zi 10 zile. La bărbat acelaşi tratament în 2 prize, repetat după 10 zile.

• Uretritele cu germeni banali beneficiază de tratament cu Cotrimoxazol 2 cp x 2/zi, 7 zile sau amoxicilină 1 cp x 2/zi 7 zile.

Prostatitele

Reprezintă inflamaţii al prostatei asociate frecvent cu infecţii ale tractului urinar.

Etiologie. Agenţii cauzali sunt cei răspunzători de infecţiile urinare: *E. coli, Klebsiella, Piocianic, Enterobacter.*

Clinic. Sunt prezente durerea perineală, polachiuria, disuria, micţiuni dificile. Examenul obiectiv local prin tuşeu rectal evidenţiază mărirea şi sensibilitatea la palpare a prostatei.

Sunt descrise mai multe forme evolutive de prostatită[19]:

• prostatita bacteriană acută, în care la simptomele urinare joase se poate asocia febra sau epididimita acută;

• prostatita bacteriană cronică, cu infecţii urinare recidivante, disurie, polachiurie, durere perineală sau lombară intermitentă, micţiuni dificile, hemospermie intermitentă;

• prostatodinia (prostatită cronică noninflamatorie) reprezintă durerea pelvirenală asociată cu probe recoltate din urină şi secreţia prostatică normale. Exacerbarea simptomelor în condiţii de stres fac necesară psihoterapia[12].

Date paraclinice. Pentru diagnostic sunt necesare examenul microscopic, culturi din urină şi din secreţiile prostatice. în prostatita acută antigenul specific prostatic (PSA) poate fi crescut iniţial, dar scade după 4-6 săptămâni de antibioterapie. Persistenţa PSA crescut necesită ecografie prostatică transrectală repetată, eventual biopsie. Evaluarea ecografică transrectală permite vizualizarea prostatei mărite de volum, cu ecogenitate difuz scăzută şi eventual a abceselor în prostatita acută[19].

Cistita

Cistita reprezintă inflamaţia mucoasei vezicii urinare, produsă de agenţi fizici, chimici sau infecţioşi care se manifestă prin dureri în hipogastru, disurie, polachiurie şi piurie[19].

Etiologie. Cel mai frecvent cistitele sunt determinate de *E. coli*. Alţi germeni răspunzători de fenomenele de cistită sunt: *Proteus, Klebsiella, Enterococ*, fungi, *Mycoplasme*. Cistitele noninfecţioase pot fi: litiazice, neoplazice, tuberculoase, după ciclofosfamidă, postradioterapie, alergică etc.[12, 19].

Clinic: se manifestă prin: polakiurie, micţiuni frecvente şi imperioase, durere suprapubiană. Frecvent, urina este tulbure şi într-o treime din cazuri este hematurică[21].



Febra este de obicei absentă, cu excepţia unor forme severe de cistită cum este cea gangrenoasă sau prezenţa ei indică asocierea unei infecţii renale.

Forme clinice:

Cistita acută: este o inflamaţie acută a vezicii urinare care se manifestă clinic prin polakiurie, disurie, piurie, uneori hematurie. Date paraclinice: la examenul sumar de urină se evidenţiază leucociturie, iar urocultura evidenţiază bacteriurie semnificativă; lipsesc semnele infecţiilor urinare înalte: proteinuria şi cilindruria.

Cistita cronică: este o inflamaţie cronică a vezicii urinare. Agenţii etiologici sunt aceeaşi ca cei care determină cistita acută, la care se pot adăuga: bacilul *Koch*, streptococi, stafilococi. Întreţinerea infecţiei cronice presupune existenţa unor factori favorizanţi locali: litiază, tumori, stricturi, adenom al prostatei. Simptomele urinare joase apar în pusee, însoţite de perioade de acalmie în care simptomele sunt de intensitate joasă. Examenul sumar de urină evidenţiază leucociturie ± hematurie, floră, celule epiteliale; este prezentă bacteriuria semnificativă. Mucoasa vezicală îngroşată şi litiaza pot fi evidenţiate ecografic, radiologic sau cistoscopic[20].

Tratamentul cistitei acute. Terapia în doză unică este însoţită de o rată mare de recurenţe şi nu se mai utilizează. Terapia recomandată este cea cu durată de 3 zile, care în formele necomplicate nu are eficienţă mai mică decât cea cu durată de 7 zile şi este lipsită de efecte adverse, în special infecţiile candidozice. Este recomandată la bolnavii în prim puseu, în absenţa factorilor favorizanţi (obstrucţii, diabet zaharat)[8, 19]. În schema cu durată de 3 zile se pot utiliza: cotrimoxazol 1 cp x 2/zi, amoxicilină 3 x 500 mg/zi, amoxicilină + acid clavulanic 2 x 625 mg/zi, nitrofurantoin 50-100 mg la 6 ore, ofloxacin 200-400 mg/24 ore, levofloxacin 250-500 mg/24 ore.

Tratamentul cu durată de 7 zile sau mai lung este recomandat pacienţilor vârstnici, cu recăderi frecvente, după manevre instrumentale, la gravide sau în ITU cu localizare înaltă[12]. O terapie cu durată mai mare este rezervată şi cazurilor de cistită în următoarele situaţii: simptomatologie mai veche de 7 zile, pacienţi diabetici cu anomalii ale tractului urinar, pacienţii cu vârsta peste 65 de ani, femei ce utilizează diafragme. În schema cu durată de 7 zile se pot folosi: amoxicilină + acid clavulanic 2 x 625 mg/zi, nitrofurantoin 100 mg x 4/zi, cotrimoxazol 2 cp x 2/zi, cefalexin 500 mg x 4/zi, norfloxacin 400 mg x 2/zi, ofloxacin 200 mg x 2/zi, pefloxacin 400 mg x 2/zi[21].

Persistenţa simptomatologiei urinare la pacienţii la care nu s-a izolat agentul etiologic în culturi ridică suspiciunea unei infecţii urinare cu *Chlamydia tracomatis.* Terapia optimă în această situaţie o reprezintă administrarea tetraciclinelor sau sulfonamidelor timp de 7-14 zile[5].

Tratamentul cistitei cronice. În puseu terapia durează 5-7 zile, similar formelor acute. Se pot utiliza chinolone sau cefalosporine. Terapia de lungă durată este rezervată cazurilor care nu răspund la terapia de scurtă durată. Se poate administra timp de 6 săptămâni până la 6 luni. Tratamentul antibiotic pe termen lung, 6 luni - an, este necesar bolnavilor cu cateter permanent[22].

Tratamentul profilactic în cazul recidivelor constă în administrarea de antibiotice în doză unică seara la culcare: 100 mg/zi nitrofurantoin, 240 mg trimetoprim-sulfametoxazol, fluorochinolone. Durata profilaxiei cu antibiotice este de 6 luni, după care dacă reapare ITU se continuă profilaxia 1-2 ani. Terapia antibiotică trebuie asociată cu corectarea factorilor de risc[12].



Bibliografie

1. Ciocâlteu A, Văcăroiu I.A., Guţu I. Nefropatii tubulointerstiţiale. în: Ciocâlteu A. (sub red.): Tratat de Nefrologie. Editura Naţional Bucureşti 2006; p:333-370.
2. Mititiuc I. Nefropatii tubulo-interstiţiale. în: Covic A (sub red.): Nefrologie - Principii teoretice şi practice. Casa editorială DEMIURG Iaşi 201; p:393-416.
3. Kodner C, Kudrimoti A. Diagnosis and Management of Acute Interstitial Nephritis. Am Fam Physician 2003; 67: 2527-34.
4. Bob F. Nefropatiile tubulo-interstiţiale acute. în: Gluhovschi Gh. (coord.): Manual de nefrologie clinică. Voi. 1. Editura Mirton Timişoara 2008; p:325-337.
5. Czaja CA, Scholes D, Hooton TM, Stamm WE. Population-based epidemiologie analysis of acute pyelonephritis. Clin Infect Dis. 2007; 45(3): 273-80.
6. Fulop T, Batuman V. Acute Pyelonephritis.
7. Brenner MB, Clarkson MR, Magee CN. Urinary Tract Infection, Pyelonephritis, and Reflux Nephropathy. In: Pocket companion to Brenner & Rector's The Kidney 8th edition, Saunders Elsevier p:313-331.
8. Gluhovschi Gh. Infecţiile tractului urinar. în: Gluhovschi Gh. (coord.): Manual de nefrologie clinică. Editura Mirton Timişoara 2008; p:275-324.
9. Florea L, Mititiuc I, Covic M. Infecţiile tractului urinar. în: Covic A. (sub red.): Nefrologie - Principii teoretice şi practice. Casa editorială DEMIURG Iaşi 2011; p:433-452.
10. Zaharie SI, Moţa E. Nefropatii interstiţiale. în: Moţa E. (sub red.): Compendiu de Nefrologie. Editura Medicală Universitară Craiova 2010; p: 185-215.
11. Ursea N. Nefropatiile tubulo-interstiţiale infecţioase. în: Ursea N. (sub red.): Tratat de Nefrologie. Voi. 2. Fundaţia Română a Rinichiului 2006; p:2033-2066.
12. Manescu M, Ciocâlteu A. Infecţiile tractului urinar. în: Ciocâlteu A. (sub red.): Tratat de Nefrologie. Editura Naţional Bucureşti 2006: 371-420.
13. Lohr JW, Batuman V. - Chronic pyelonephritis.
14. Costică I, Răşină A, Radu AL. Pielonefrita cronică. în: Gherasim L. (sub red.): Medicina internă. Bolile aparatului renal. Editura Medicală Bucureşti, 2003; p:243-260.
15. Mititiuc I, Florea L, Covic M. Nefropatiile interstiţiale. în: Covic A. (sub red.): Manual de Nefrologie. Editura Polirom Iaşi 2007; p:225-237.
16. Costică I, Radu AL. Refluxul vezico-ureteral şi nefropatia de reflux. în: Gherasim L. (sub red.): Medicina internă. Bolile aparatului renal. Editura Medicală Bucureşti 2003; p:261-269.
17. Geavlete Emilia. Refluxul vezico-ureteral. Nefropatia de reflux. în: Ursea N. (sub red.): Tratat de Nefrologie Ediţia a Il-a. Voi. II. Editura Fundaţia Română a Rinichiului 2006; p:2011-2032.
18. Steddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J. Reflux nephropathy. In: Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension. Oxford University Press 2006; p:430-431.
19. Ursea N. Forme clinice de infecţii urinare. In: Ursea N. (sub red.): Tratat de Nefrologie. Ediţia a Il-a. Voi. 2. Editura Fundaţia Română a Rinichiului 2006; p: 1831-1860.
20. Gallo R, Fauci AS. Retrovirusuri umane. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (autori): Harrisson - Principiile Medicinei Interne. Ediţia 14, Editura Teora, Bucureşti, 2003; p:899-906.
21. Levy ME, Reller LB. The patient with urinary tract infection. In: Schrier R: Manual of Nephrology. 7th edition, Lippincott Williams & Wilkins 2009; p:97-121.
22. Gluhovschi Gh. Infecţiile tractului urinar. în: Ursea N. (sub red.): Manual de Nefrologie. Editura Fundaţia Română a Rinichiului, Bucureşti, 2001; p:763-779.



28. TULBURĂRI ELECTROLITICE ŞI ACIDOBAZICE

28.1. TULBURĂRI ALE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC

Antoniu Octavian Petriş, Irina Iuliana Costache

Evaluarea echilibrului acido-bazic

Scop: cuantificarea producerii sau pierderii excesive de protoni în organism.

Instrument:

• echipamentul Astrup (Dr. Poul Bjørndahl Astrup de la Laboratorul de Boli Infecţioase Copenhaga a inventat, în contextul epidemiei de poliomielită din Danemarca, echipamentul ce permitea obţinerea automată a unor parametri ce definesc echilibrul acido-bazic).


Lawrence Joseph Henderson (1878-1942)


Karl Albert Hasselbalch (1874-1962)


Poul Bjørndahl Astrup (1915-2000)

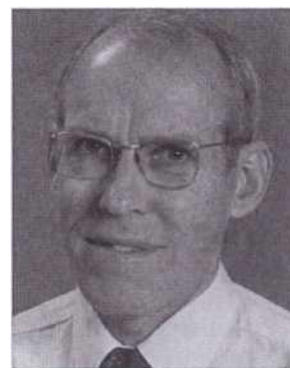

Ole Sigaard-Andersen (1932-)

Figura 28.1. Figuri remarcabile implicate în înţelegerea şi evaluarea tulburărilor acido-bazice.

Tehnică[1]:

• se recoltează proba de sânge arterial cu o seringă ce conţine 1 ml de heparină. Excesul de heparină va fi îndepărtat pentru a preveni scăderea falsă a pH-ului;

• determinările vor fi efectuate imediat pentru a preveni modificările datorate metabolismului celular. Dacă proba nu poate fi analizată imediat este posibilă o conservare la rece doar 1-2 ore;

• în proba de sânge este determinat pH-ul actual iar apoi proba este echilibrată la 2 valori diferite dar cunoscute ale pCO_2, măsurându-se în ambele cazuri valorile corespunzătoare ale pH-ului (punctele A şi B), care se înscriu pe nomograma Sigaard- Andersen (figura 28.2);

• variaţia pH-ului în funcţie de CO_2 (la o concentraţie normală a hemoglobinei) se înscrie grafic sub forma unei curbe, iar în funcţie de $logCO_2$ sub forma unei linii AB („buffer line”).



- verticala ridicată prin valoarea determinată a pH-ului actual intersectează linia AB în punctul C, iar orizontala (paralelă cu abcisa) dusă prin punctul C intersectează ordonata într-un punct corespunzător pCO_2 actual.
- pe nomogramă există 2 alte curbe (obţinute prin determinări multiple) - superioară BB (baze tampon), inferioară EB (exces de baze), care la intersecţia cu prelungirea liniei AB permit obţinerea valorilor actuale al BB şi EB. BA (bicarbonatul actual) se obţine ducând din C o linie la 450 care intersectează linia BS (bicarbonat standard) - punct D.
-

Figura 28.2. Nomograma Sigaard-Andersen (din Rooth G. Introduction to acid-base and electrolyte balance. Studentlitteratur, Lund, Sweden 1968).



Interpretare:

pH - definiţie

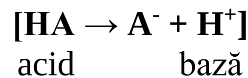
• logaritmul negativ al concentraţiei ionilor de hidrogen (Sörensen, 1909):

$$pH = -log_{10} [H^+]$$

(noţiune creată în scopul de a simplifica exprimarea concentraţiei ionilor de H^+).

• apa pură generează cantităţi echivalente de ioni de hidrogen şi oxidril ($H_2O = H^+ + OH^-$) având un pH=7;

• "un acid e un donor de protoni, o bază e un acceptor de protoni" (conform Brönsted-Lowry)[2], existând perechi acid-bază:



$$[HA \rightarrow A^- + H^+]$$

acid bază

• acizii au o concentraţie de H+ mai mare ca apa (pH <7);

• bazele au o concentraţie de H+ mai redusă ca apa (pH >7);

• sângele (pH normal 7,35-7,45) are o reacţie uşor alcalină.

Originea H+

• sursa majoră e CO_2 rezultat din procesele metabolice tisulare[3]



$$(H_2O + CO_2 \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-).$$

În pofida producerii zilnice a 20.000 mmol de acid carbonic şi a 80 mmol de acizi nevolatili, în organism concentraţia H^+ e menţinută în limite stricte.

Principala sursă de acizi nevolatili (metabolismul metioninei şi cistinei) generează acid sulfuric.

Surse adiţionale produc acizi organici (combustia incompletă a glucidelor şi lipidelor), acid uric (metabolismul nucleoproteinelor), fosfaţi organici (metabolismul compuşilor fosforaţi).

Dieta normală nu conţine nivele semnificative de acizi/alcali preformaţi, ci cantităţi semnificative de acizi/alcali potenţiali.

Sistemele tampon

• sunt perechi de acizi slabi şi sărurile lor puternic ionizate având rol în transportul H^+ de la sursa tisulară de producere la organele care îl excretă (plămân şi rinichi);

• în soluţia tampon concentraţia H^+ este

$$H^+ = k [H_2CO_3]/[HCO3^-]$$

(sistemul tampon acid carbonic/bicarbonat e cel mai important având cea mai mare concentraţie în organism);

• alte sisteme tampon: $[H_2PO_3^-]/[HPO_4^-]$; $[H^+Proteină]/[Proteină^-]$, $[H^+Hemoglobină]/ [Hemoglobină^-]$.



• exprimarea logaritmică a relaţiei dintre pH (concentraţia de ioni H^+) concentraţia ionilor bicarbonat (HCO_3^-) şi cea a acidului carbonic (H_2CO_3) reprezintă ecuaţia Henderson-Hasselbalch[4]:

$$pH = pK + \log [HCO_3-]/[H_2CO_3]$$

unde pk este constanta de disociere a acidului slab (6,1).

Echilibrul acido-bazic - mecanisme de reglare

Primele care acţionează sunt sistemele de tampon extracelulare (bicarbonat plasmatic - instantaneu, cel interstiţial în decurs de minute), urmate în decurs de ore de sistemele tampon intracelulare.

Reglarea respiratorie intră în acţiune în decurs de minute şi atinge valoarea maximă în decurs de ore. Ambele mecanisme au capacitate limitată de contracarare a tulburărilor primare.

Răspunsul compensator la nivelul rinichilor nu este imediat. Începe să apară în 6-12 ore şi creşte progresiv lent până la un nivel maxim în zilele următoare.

Din cauza acestei întârzieri în compensarea renală tulburările respiratorii acido- bazice sunt clasificate în:

- acute (înainte ca răspunsul renal să apară) şi
- cronice (după instalarea completă a compensării renale).

Mecanismul pulmonar:

- excretă cel mai mare producător de acid - CO_2 ("potenţial acid carbonic");
- controlează pCO_2 (mecanism cardinal în reglarea pH-ului) prin modificările ventilaţiei alveolare (răspuns rapid ce asigură o compensare parţială, compensarea totală fiind dependentă de mecanismul renal).

Mecanismul renal:

- secretă H^+ în urină;
- determină retenţia şi regenerarea bicarbonaţilor la nivelul tubului renal;
- asigură excreţia anionilor nevolatili (sulfat şi fosfat) cuplaţi cu H^+ sau NH_3^+.

Tabelul 28.1. Parametrii Astrup

Parametru	**Valori normale**
1. pH actual	7.35-7,45
2. pH standard	7.35-7,45
3. bicarbonat standard	20-24 mEq/l
4. bicarbonat actual	20-24 mEq/l
5. pCO_2	40 mmHg (1,25 mEq/l) 40-50 mEq/l
6. baze tampon	40-50 mEq/l
7. baze tampon normale	-2 la +2 mEq/l
8. exces de baze	24-27 mEq/l
9. CO_2 total	

pH - oferă informaţii despre reacţia acido-bazică (hiperhidrogenie - acidoză, hipohidrogenie - alcaloză), dar nu identifică etiologia perturbării acesteia.

pH-ul actual se referă la pH-ul probei de sânge de analizat, *pH-ul standard* la valorile obţinute în condiţii standard: pCO_2 40 mmHg, 37°C, saturaţia Hb în O_2 100%.



Valoarea pH-ului este măsurată cu un electrod de sticlă pH-sensibil (la un pol al electrodului fiind plasată o soluţie echilibrată la un pH stabil, iar la celălalt pol soluţia cu pH-ul de determinat) apărând prin membrana de sticlă o diferenţă de potenţial proporţională cu diferenţa de pH dintre soluţiile utilizate.

pCO_2 (presiunea parţială a CO_2) informează asupra mecanismelor de compensare respiratorie a echilibrului acidobazic. Conversia în mEq/l se face astfel:

mEq/l = mmHg * 0,03 (0,03 este coeficientul de difuzabilitate al CO_2) =
40 x 0,03 = 1,25 mEq/l.

Valoarea pCO_2 se poate determina şi direct (în afara investigaţiei Astrup) cu un electrod de pH calibrat pentru pCO_2 (Severingshaus şi Bradley), dar în practică mai răspândită e determinarea indirectă ce impune folosirea nomogramelor. Măsurarea se face cu ajutorul unui electrod având o membrană permeabilă pentru CO_2 care, difuzând în electrod, modifică proporţional pH-ul relativ stabil al soluţiei interne. Diferenţa de potenţial generată este proporţională cu valoarea de determinat a CO_2.

Valoarea *bicarbonatului* oferă informaţii despre *mecanismele de compensare metabolică* a echilibrului acidobazic.

Bicarbonatul standard (BS) este concentraţia plasmatică de bicarbonat în condiţii standard: pCO_2 40 mmHg, 370 C, saturaţia Hb în O_2 100%.

Bicarbonatul actual (BA) (din proba de sânge de analizat) permite ca în funcţie de valoarea BS să se aprecieze tipul dezechilibrului acidobazic:

BA = BS dar valori scăzute - acidoză metabolică necompensată;
BA = BS dar valori crescute - alcaloză metabolică necompensată.
BA > BS - acidoză respiratorie;
BA < BS - alcaloză respiratorie.

Bazele tampon (BB - *buffer base* - Singer şi Hastings 1948) reprezintă concentraţia tuturor bazelor (bicarbonaţi, fosfaţi, proteine, hemoglobină) ce intervin în captarea/eliberarea de H+. BB nu se modifică în acidoza/alcaloza respiratorie, ci doar în acidoza/alcaloza metabolică.

Bazele tampon normale reprezintă valoarea la care s-ar ridica bazele tampon dacă nu ar exista tulburarea acidobazică.

Excesul de baze (EB) reprezintă cantitatea de acid/bază care adăugată la un litru de sânge (temperatură, pCO_2 normale) îl va aduce la un pH normal.

EB este util în tratamentul acidozei/alcalozei metabolice:

mEq bază necesari = masa corporală (kg) x 0,3 x **(-EB) sau**
mEq acid necesari = masa corporală (kg) x **0,3** x **(+EB)**

unde 0,3 este factorul de corecţie Mellemgaard şi Astrup.

EB şi BS au avantajul de a putea fi determinaţi rapid şi precis prin Astrup, nefiind influenţate de saturarea în O_2 a probei de sânge.

CO_2 total reprezintă suma dintre BA şi 0,03 x pCO_2 (include HCO_3^-, CO_2 dizolvat şi CO_2 legat de proteine cum ar fi hemoglobina, albuminele). Valoarea HCO_3^-



e dificil de măsurat direct, deşi recent s-au construit electrozi în acest scop. În practică se poate determina uneori doar rezerva alcalină (RA) prin titrarea în condiţii anaerobe a probei de sânge cu un acid tare, proces în care bicarbonatul este transformat în CO_2 care este captat şi exprimat în volume de CO_2 (măsurare manometrică sau colorimetrică). Normal RA = 60 voi CO_2% sau 26 mEq/l.

Relaţiile dintre echilibrul acidobazic şi echilibrul electrolitic[5]

Există 3 legi fizico-chimice:

1. *Legea electroneutralităţii*

în toate compartimentele organismului suma sarcinilor pozitive (cationi) trebuie să fie egală cu suma sarcinilor negative (anioni).

Cationii (153 mEq/l = Na^+ 142 mEq/l + K^+ 4 mEq/l + Ca^{++} 5 mEq/l + Mg^{++} 2 mEq/l) = *Anionii* (153 mEq/l = Cl^- 101 mEq/l + baze tampon 42 mEq/l + anioni reziduali 10 mEq/l).

Se observă includerea în aceeaşi relaţie a electroliţilor şi bazelor tampon (HCO_3^- şi proteine).

2. *Legea isoosmolarităţii*

Osmolaritatea trebuie să fie aceeaşi în fluidele corpului între care este vehiculată apa.

Uneori legile electroneutralităţii şi a isoosmolarităţii interferă dacă există membrane semipermeabile între două compartimente. Apa se mişcă liberă, dar ionii dizolvaţi nu pot trece toţi, apărând un gradient electric.

3. *A 3-a lege:* organismul tinde să reinstaleze pH-ul normal.

Analiza parametrilor Astrup[6]

1. Este prezentă acidoza sau alcaloza?
2. E o acidoză/alcaloză respiratorie sau metabolică?
3. Există o compensare adecvată a leziunii primare sau există o tulburare mixtă a echilibrului acido-bazic?
4. Dacă este prezentă acidoza metabolică, care e "gaura anionică"?
5. Dacă e prezentă alcaloza metabolică, care e valoarea clorului urinar?

Răspunsul la întrebări necesită o anamneză atentă, analiza parametrilor Astrup, a electroliţilor serici şi urinari, cunoaşterea regulilor de compensare.

Acidoză sau alcaloză?

Acidoză = pH scăzut sub 7,35 (la pH <6,80 - deces);

Alcaloză = pH crescut peste 7,45 (la pH >7,80 - deces).

Acidoză/alcaloză respiratorie sau metabolică?

Acidoză respiratorie (↑pCO_2) - cauze:

• scăderea ventilaţiei alveolare (depresia centrilor respiratori, obstrucţia căilor aeriene etc.);

Alcaloză respiratorie (↓ pCO_2) - cauze:

• creşterea ventilaţiei alveolare prin stimuli centrali (anxietate, traume), periferici (hipoxie) sau chimici (salicilaţi);

Acidoză metabolică (↓HCO_3^-) - cauze:

• pierderi de bicarbonaţi prin urină/materii fecale sau acumulare de acizi exogeni/endogeni;

Alcaloză metabolică (↑HCO_3^-) - cauze:

• aport exogen de alcali sau excreţie exagerată de acizi.



Tabelul 28.2. Tulburările echilibrului acido-bazic - elemente de diagnostic

	pH	**PCO_2**	**HCO_3**
Acidoză respiratorie	▼ 7,35	▲	N
Acidoză metabolică	▼ 7,35	N	▼
Alcaloză respiratorie	▲ 7,45	▼	N
Alcaloză metabolică	▲ 7,45	N	▲

Compensare a modificării primare sau tulburare acido-bazică mixtă?

Scopul echilibrului acidobazic este menţinerea constantă a raportului $[H_2CO_3]/[HCO_3^-]$. Fiecare modificare primară este asociată unui răspuns compensator (compensarea însă nu e sinonimă corecţiei). Modificările compensatorii minimalizează alterarea de pH produsă de modificările primare şi au limite predictibile.

Tulburările acido-bazice mixte sunt modificări independente ale $[HCO_3^-]$ şi pCO_2 identificabile prin faptul că $[HCO_3^-]$ şi pCO_2 au valori în afara limitelor definite ale compensării predictibile.

Reguli de aplicat la patul bolnavului pentru interpretarea tulburării echilibrului acidobazic:

Acidoza metabolică (ACM)[7, 8]

• Scăderea HCO_3- este compensată prin hiperventilaţie (reduce pCO_2 şi pH).

• pCO_2 teoretic (predictibil) poate fi determinat cu ajutorul unei nomograme sau prin ecuaţiile de regresie (de exemplu ACM cu HCO_3^- 7 mEq/l, pH 7,20):

pCO_2 teoretic (nomogramă) = 20 mmHg
sau
pCO_2 teoretic = **1,5 [$HCO3^-$]** + **8** +/- 2 =18 +/- 4 mmHg sau
pCO_2 teoretic = **[$HCO3^-$]** + **15** = 22 mmHg sau
pCO_2 teoretic = ultimele 2 zecimale ale pH x **100** = 20 mmHg.

Dacă e prezentă ACM care este "gaura anionică"?

Gaura anionică ("anion gap" GA) este un instrument util în clasificarea ACM şi un ajutor în diagnosticul unei tulburări acido-bazice mixte. Anionii nu pot fi determinaţi de rutină, şi de aceea, bazându-ne pe legea electroneutralităţii, aprecierea gravităţii ACM se face prin calculul GA:

$$\mathbf{GA = [Na^+ + K^+] - [Cl^- + HCO_3^-]}$$

GA valoare normală = 12 +/- 4 mEq/l

Gaura anionică este un parametru acido-bazic folosit pentru a evalua pacienţii cu acidoză metabolică şi permite a se determina dacă problema constă din acumularea ionilor de hidrogen (exemplu acidoză lactică) sau dintr-o pierdere de bicarbonaţi (exemplu: diaree).

ACM cu GA normală dar[6]:

• **K^+ crescut:** hipoaldosteronism, acidoză tubulară renală distală hipercalemică, administrarea de HCl, posthipocapnie.



• **K^+ scăzut:** pierderi gastrointestinale de bicarbonaţi (diaree, uretero-sigmoidostomie, fistule pancreatice, biliare), acidoză tubulară renală distală hipocalemică, administrarea de inhibitori de anhidrază carbonică.

ACM cu GA crescută: exces de acid lactic, cetoacidoză, insuficienţă renală, toxine (salicilaţi, metanol, etilenglicol).

ACM cu GA scăzută: paraproteinemii, creşterea cationilor nemăsuraţi (Mg^{++}, Ca^{++}), hiponatremie.

Alcaloza metabolică (ALM)

Creşterea HCO_3^- e compensată prin hipoventilaţie. Compensarea respiratorie pentru ALM este prezisă mai puţin adecvat decât cea pentru ACM din cauza variaţiilor largi ale pCO_2 din această situaţie.

Explicaţii posibile pentru aceasta sunt:

• pacienţi diferiţi cu aceeaşi creştere a HCO_3^- au un pH intracelular variabil datorat variaţiilor K^+ (K^+ iese din celule, H^+ intră în celule, acidifiind citoplasmă şi alcalinizând mediul extracelular). Deci, pacienţii cu depleţie de K^+ şi ALM pot avea un pH intracelular mai redus decât ceilalţi (astfel de variaţii au loc deseori la nivel cerebral afectând răspunsul respirator);

• hipoxia poate genera hiperventilaţie, modificând parţial efectul inhibant al alcalozei asupra respiraţiei.

Ecuaţii de regresie:

pCO_2 teoretic = 0,9 [HCO_3^-] + 9;

pCO_2 teoretic = creşte cu 0,6 mmHg pentru fiecare scădere a [HCO_3^-] cu 1 mEq/l.

Dacă pCO_2 este sub 40 mmHg la un pacient cu ALM, se asociază şi ALR. O compensare respiratorie a ALM nu poate determina însă o creştere a pCO_2 peste 55 mmHg chiar dacă ALM este severă.

Dacă pCO_2 este peste 55 mmHg, ACR coexistă cu ALM.

Dacă e prezentă alcaloza metabolică, care e valoarea clorului urinar?

Cl^- urinar <10 mEq/l - situaţia cea mai obişnuită se însoţeşte de depleţie volemică. Cauze:

• pierdere de HCl (vărsături, aspiraţie nasogastrică, adenom vilos);
• stări posthipercapnice cu retenţie renală persistentă de bicarbonaţi;
• administrare de diuretice (asociază hipovolemie şi hipokaliemie), de alcaline.

Cl- urinar >20 mEq/l - mai rar (hiperaldosteronism primar, Cushing, sindrom Liddle, sindrom Bartter etc.)

Acidoza respiratorie/alcaloza respiratorie acută (ACR/ALR acută)

Alterarea acută a $pC0_2$ produce iniţial modificări mici paralele ale [$\mathbf{HCO_3^-}$] conform ecuaţiei:



$$\mathbf{H_2O + CO_2 \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-}$$

care nu au prin ele însele nici un efect de tamponare deoarece ambele elemente ($\mathbf{HCO_3^-}$ şi H^+) sunt generate/consumate în proporţii identice. Totuşi, dacă H^+ generat e consumat de alte sisteme tampon, creşterea $\mathbf{HCO_3^-}$ va fi amplificată.



Acidoza respiratorie acută - **HCO_3^-** plasmatic creşte cu 1 mEq/l pentru o creştere a pCO_2 cu 10 mmHg. Concentraţia **HCO_3^-** plasmatic peste 30 mEq/l nu mai poate fi atribuită doar acidozei respiratorii acute. Pentru fiecare modificare cu 10 unităţi a pCO_2, pH se modifică cu 0,08 unităţi în direcţie opusă.

Alcaloza respiratorie acută - **HCO_3^-** plasmatic scade cu 2,5 mEq/l pentru fiecare scădere a pCO_2 cu 10 mmHg. Concentraţia HCO_3' plasmatic sub 18 mEq/l nu mai poate fi atribuită doar alcalozei respiratorii acute. Pentru fiecare modificare cu 10 unităţi a pCO_2, pH se modifică cu 0,08 unităţi în direcţie opusă.

Acidoza respiratorie/alcaloza respiratorie cronică (ACR/ALR cronică)

Acidoza respiratorie cronică - **HCO_3^-** plasmatic creşte cu 3,5 mEq/l pentru fiecare creştere a pCO_2 cu 10 mmHg.

Alcaloza respiratorie cronică - **HCO_3^-** plasmatic scade cu 5 mEq/l pentru fiecare scădere a pCO_2 cu 10 mmHg. Concentraţia **HCO_3^-** plasmatic sub 12 mEq/l nu mai poate fi atribuită doar alcalozei respiratorii cronice.

Consecinţele acidozei:

- sistemul nervos central: depresie;
- respirator: hiperventilaţie;
- cardiovascular - iniţial stimulare simpatică (HTA, tahicardie, aritmii), ulterior depresie miocardică, colaps cardiovascular;
- scăderea forţei de contracţie musculară;
- hiperpotasemie;
- creşterea fracţiei ionizate a calciului în plasmă;
- devierea la dreapta a curbei de disociere a oxihemoglobinei - creşte eliberarea oxigenului la ţesuturi.

Consecinţele alcalozei:

- sistemul nervos central: hiperexcitabilitate (induce contracţie musculară susţinută: tetanie, convulsii);
- cardiovascular - vasoconstricţie cerebrală şi coronariană;
- hipopotasemie;
- scade fracţia ionizată a calciului în plasmă - tetanie;
- devierea la stânga a curbei de disociere a oxihemoglobinei - scade eliberarea oxigenului la ţesuturi.

Simptomatologie[9]

Acidoză metabolică (pH <7,35; HCO_3^- <21 mmol/l; scade pCO_2):

- polipnee, tahipnee, respiraţie Kussmaul;
- tahicardie, tulburări de ritm, reducerea tensiunii arteriale diastolice;
- febră inexplicabilă;
- greţuri, vărsături, diaree, dureri abdominale;
- astenie, cefalee, stupoare, comă, deces.

Acidoză respiratorie (pH <7,35; pCO_2 <30 mmHg; creşte HCO_3^-)

- tahicardie, HTA, vasodilataţie;
- transpiraţii, hipersecreţie bronşică;
- edem cerebral: agitaţie, tremurături, halucinaţii, somnolenţă, convulsii, comă;
- stop respirator.



Alcaloză respiratorie (pH >7,45; pCO_2 <30 mmHg; scade HCO_3^-)
- tahicardie, palpitaţii, dureri precordiale;
- parestezii;
- convulsii;
- tetanie.

Alcaloză metabolică (pH >7,45; HCO_3^- >28 mmol/l; creşte pCO_2):
- hiperventilaţie;
- ileus dinamic;
- spasme, convulsii, tetanie, reflexe exacerbate;
- astenie, convulsie, somnolenţă;
- comă.

Tratamentul tulburărilor acido-bazice:

Acidoza metabolică
- tratament cauzal;
- regim igieno-dietetic: repaus la pat, evitarea eforturilor fizice mari, evitarea alimentelor cu conţinut important de H^+ şi K^+ (carne, viscere, ouă, fructe şi legume deshidratate sau sub formă de sucuri, aport lichidian adecvat stării de hidratare);
- tratamentul acidemiei: administrarea de soluţii alcaline (ex. bicarbonat de sodiu, soluţie molară 8,4%).

Estimarea necesarului de bicarbonat:

$$[HCO_3\ ]_{necesar} = 0,5 \times G \times ([HCO_3^-]_{dorit} - [HCO_3^-]_{actual})$$

Indicaţiile administrării bicarbonatului:
- acidoză metabolică severă - pH:7,15-7,20;
- hiperpotasemie severă;
- acidoză metabolică cu gap anionic normal prin pierdere (digestivă sau urinară) de bicarbonat;
- alcalinizarea urinei - intoxicaţia cu barbiturice, intoxicaţia salicilică, rabdo- mioliza.

Alcalinizarea cu bicarbonat de sodiu e controversată în acidoza lactică şi ceto- acidoza diabetică (risc de alcaloză metabolică secundară, majorarea hipokaliemiei, edem cerebral şi hipoxie cerebrală prin devierea la stânga a curbei de disociere a hemoglobinei).

- Corectarea hipokaliemiei (obligatoriu la pH sub 7,0) şi a hipocalcemiei.
- Epurarea extrarenală atunci când administrarea cantităţilor mari de soluţii alcaline e contraindicată (risc de edem pulmonar acut).

Alcaloza metabolică
- tratament etiologic;
- regim igieno-dietetic: repaus la pat, dieta fără alimente alcalinizante (lapte, legume, zarzavaturi), dar cu proteine animale (efect acidifiant);

Forma fără răspuns la administrarea de clor:
- extirparea chirurgicală a tumorilor secretante de mineralocorticoizi;
- blocarea efectelor aldosteronului prin administrare de spironolactonă.



Forma cu răspuns la administrarea de clor:

- refacerea deficitului volemic - soluţii izotone sau coloide cu conţinut de clor;
- administrare de K^+ (în caz de hipopotasemie, se preferă KCl din cauza rolului acidifiant al clorului, clorhidrat de arginină sau lizină care prin metabolizare hepatică eliberează HCl, acetazolamidă, clorură de amoniu);
- administrarea de soluţii acide este rar indicată (0,1 mol/l HCl în vena centrală);
- epurare extrarenală la pacienţii cu insuficienţă renală şi bicarbonatemie sub 40 mEq/l.

Acidoza respiratorie

- tratament etiologic;
- regim igieno-dietetic: repaus la pat, dieta hipocalorică (ex. în sindromul Pickwick);
- oxigenoterapie intermitentă (4-6 l/min);
- ventilaţie mecanică - noninvazivă sau invazivă;
- suportul ventilator în:
    * acidoza respiratorie acută - inducerea hiperventilaţiei alveolare;
    * acidoza respiratorie cronică - risc de alcaloză metabolică posthipercapnică.

Scopul este menţinerea $PaCO_2$ la valorile anterioare decompensării:

- soluţie bicarbonatată doar în acidoza severă (pH sub 7,10) care nu poate fi altfel corectată (risc de alcaloză metabolică sau de edem pulmonar acut);
- corectarea deficitului asociat de clor şi potasiu.

Nu se vor administra sedative (risc de depresie severă a centrilor respiratori)!

Alcaloza respiratorie

- tratament etiologic;
- regim igieno-dietetic: repaus la pat, dieta cu evitarea excesului de alimente alcalinizante: lapte, zarzavaturi, legume, fructe;
- oxigenoterapie (6-10 litri/min);
- hiperventilaţia mecanică: reevaluarea parametrilor ventilatori;
- hiperventilaţia psihogenă: ventilaţia cu ajutorul măştilor cu reinhalare (se utilizează numai după excluderea altor cauze) ± administrarea de sedative (barbiturice sau morfină, cu prudenţă pentru a preveni hipoxia şi stopul respirator);
- acidifierea plasmei cu acetazolamidă (creşte bicarbonaturia, scade bicarbonate- mia) sau soluţii clorhidrate (perfuzii lente ale unor doze reduse).

Bibliografie

1. Rooth G. Introduction to acid-base and electrolyte balance. Studentlitteratur, Lund Sweden 1968.
2. Anghel M. Tulburările echilibrului acidobazic în: Negoiţă CI (sub red.): Clinică medicală. Ed. Didactică şi pedagogică, RA, Bucureşti 1995: 533-545.
3. Lawrence J. Henderson. Concerning the relationship between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality. Am J Physiol 1908; 21:173-179.



4. Hasselbalch K.A. 1916. Biochemische. Zeitschrift 78: 112-144.
5. Grigoraş I. Anestezie şi terapie intensivă. Principii de bază. Ed. Institutul European Iaşi, 2007: 401- 516.
6. Marino PL. Algorithms for acid-base interpretations. In: The ICU Book, Lea and Ferbinger USA 1991: 415-425.
7. Saunders CE, Ho MT. Fluid, electrolyte and acid-base emergencies. In: Current emergency diagnosis and treatment. Prentice-Hall International Inc. 1992: 683-690.
8. Seldin DW, Giebisch G. The regulation of acid-base balance. New York, Raven Press, Ltd 1989.
9. Ungureanu G, Covic A. Terapeutică medicală. Ed. Polirom Iaşi 2014: 719-743.

28.2. TULBURĂRI ALE ECHILIBRULUI HIDRO-ELECTROLITIC

Antoniu Octavian Petriș, Irina Iuliana Costache

Echilibrul hidro-electrolitic

Menţinerea echilibrului apei şi electroliţilor constituie una dintre cele mai *importante* funcţii ale organismului. La indivizi sănătoşi aflaţi în condiţii normale, aproximativ 50% din greutatea corporală la femei şi 60% la bărbaţi este formată din apă (55% la obezi)[1].

Apa este distribuită între două compartimente[2]:

- compartimentul intracelular (CIC: 2/3 din apa totală);
- compartimentul extracelular (CEC: 1/3 din apa totală), împărţit la rândul său în spaţiul interstiţial şi spaţiul intravascular (1/4).

În cazul unui adult de 75 kg, de exemplu, volumul total al apei este de 45 litri distribuiţi astfel: 30 litri lichid intracelular şi 15 litri lichid extracelular din care 10 litri în spaţiul interstiţial şi 5 litri în spaţiul vascular (volemia). A fost descris şi un compartiment "transcelular" de 1 litru (1,5%), o diviziune a apei extracelulare, care include lichidele cerebrospinal, sinovial, pleural, pericardic şi sucurile intestinale. Toate aceste sectoare sunt interconectate funcţional, între ele existând un schimb permanent. Membranele celulare sunt permeabile pentru apă şi prin ele se realizează echilibrul osmotic între spaţiul extra- şi intracelular.

Componentele electrolitice ale spaţiului extracelular sunt următoarele:

- sodiu 135-145 mmol/l
- potasiu 3,5-5 mmol/l
- calciu 4,5-5,8 mmol/l
- magneziu 1,4-2,2 mmol/l
- bicarbonat 25-29 mmol/l
- clor 102 mmol/l
- fosfor 1,7-2,6 mmol/l
- proteine plasmatice 16 mmol/l



Spaţiul intracelular conţine: potasiu, magneziu, anionul bicarbonic, proteine, fosfaţi.

Osmolalitatea unei soluţii este determinată de concentraţia totală a particulelor dizolvate sau coloide din soluţia respectivă (aceasta reprezintă forţa soluţiei de a reţine apa).

Osmolaritatea diferă de **osmolalitate** prin faptul că se exprimă prin numărul de mOsm prezenţi într-un litru de soluţie - mOsm/l (şi nu într-un kilogram de apă ca în cazul osmolalităţii - mOsm/kg apă care poate fi măsurată prin determinarea punctului crioscopic al soluţiei respective - normal 280-300 mOsmol/kg H_2O). Osmolaritatea este utilizată ca termen în cazul fluidelor din afara organismului, iar osmolalitatea pentru cele din organism.

Numărul de particule sau ioni din soluţie determină numărul de osmoli, fiecare particulă având o valoare unitară: 1 mmol de glucoză determină 1 mOsm/Kg H_2O deoarece glucoza nu disociază, în timp ce 1 mmol de NaCl formează 2 ioni în soluţie apoasă, deci 2 mOsm/Kg H_2O. Capacitatea unei particule de a participa la menţinerea osmolalităţii este dată de proprietatea acesteia de a străbate membrana celulară. Substanţele ce difuzează liber prin membrane nu creează gradiente osmolare între spaţiul intra- şi extracelular.

Osmolalitatea serică (calculată) = $2Na^+$ (mEq/l) + ureea (mg/dl)/2,8 + glicemia (mg/dl)/18 sau

Osmolalitatea serică (calculată) = $2Na^+$ (mmol/l) + ureea (mmol/l) + glicemia (mmol/l)

Osmolalitatea serică poate fi măsurată prin osmometria cu reducerea punctului de îngheţ, metodă care se bazează pe proprietatea coligativă a soluţiilor (proprietăţile acestora sunt proporţionale cu concentraţiile molare ale substanţelor dizolvate şi independente de proprietăţile lor chimice) de a scădea punctul de îngheţ al apei. Astfel, apa fără solviţi are punctul de îngheţ la 0° C, dar dacă se adaugă 1 mOsmol din orice soluţie la 1 kg de apă punctul de îngheţ al apei se va reduce cu 1,86° C.

Valori critice: sub 240 mosmol/kg H_20 sau peste 321 mosmol/kg H_2O: peste 385 mosmol/kg H_2O determina stupoare, la 400-420 mosmol/kg H_2O apar convulsii generalizate, iar o creştere peste 420 mosmol/kg H_2O este letală.

Dacă diferenţa între valorile măsurate şi calculate ale osmolalităţii serice este mai mare de 6 mosmol/kg H_2O se creează un **gap osmolar.** Calcularea acestui parametru este importantă în detecţia şi monitorizarea unor intoxicaţii (cu etanol, etilenglicol, metanol etc.). O valoare peste 40 mosmol/kg H_2O la un pacient în stare critică, indică un prognostic rezervat.

Tonicitatea se referă la efectul exercitat de către presiunea osmotică a unei soluţii asupra volumului celular (asociat deplasării apei de o parte şi de alta a membranei celulare) soluţiile putând fi **izotone** (au aceeaşi osmolaritate ca şi lichidul intracelular), **hipotone** (cu osmolalitate mai mică decât cea a lichidului intracelular; în consecinţă - apa intră în celulă) şi respectiv **hipertone** (în consecinţă - apa va ieşi din celulă).

Echilibrul hidric:

Aportul lichidian zilnic (2300 ml; din lichidele ingerate 2/3, din alimentele solide 1/3) = **Pierderile lichidiene zilnice** (2300 ml).



Tabelul 28.3. Pierderile lichidiene zilnice estimate în condiţiile unei temperaturi a mediului normală/crescută sau în cazul unui efort fizic prelungit[3]

	La temperatură normală	**La temperatură ridicată**	**în efort fizic prelungit**
Pierderi insensibile:			
- piele	350 ml	350 ml	350 ml
- respiraţie	350 ml	250 ml	650 ml
Urină	1400 ml	1200 ml	500 ml
Transpiraţii	100 ml	1400 ml	5000 ml
Fecale	100 ml	100 ml	100 ml
Total	2300 ml	3300 ml	6600 ml

Guyton AC, Hall JE. Tratat de fiziologie a omului (Ed. XI), 2007

De reţinut că la sursele de apă din aportul alimentar se adaugă apa rezultată în urma proceselor metabolice (150-300 ml/zi).

Volumul compartimentelor este reglat de sistemul renină-angiotensină-aldosteron, concentraţia fluidelor este reglată de ADH (hormonul antidiuretic hipofizar)[4].

Tabelul 28.4. Reglarea echilibrului hidric

Stimuli	Osmolaritate - creştere cu 2%	Volum circulant - reducere cu 10%
Receptori	Osmoreceptori	Baroreceptori
Efectori	Hormonul antidiuretic (ADH)	Sistemul renină-angiotensină-aldosteron
Răspuns	Antidiureză	Sete
Rezultat	Conservare apă	Aport apă

Bumier M et al, 1991

Clasificarea tulburărilor hidro-electrolitice (Shires şi Baxter)[5]

Tulburări de volum
- Contracţie de volum - deficitul de apă (hipovolemie);
- Expandare de volum - excesul de apă (hipervolemie);

Tulburări de concentraţie
- Hiponatremia
- Hipernatremia
- Alte stări hiperosmolare

Tulburări de compoziţie
- Hipo-/hiperpotasemia
- Hipo-/hipercalcemia
- Hipo-/hipermagneziemia
- Hipo-/hiperfosfatemia
- Tulburările ionului de hidrogen (acidoză, alcaloză)

Deficitul de apă (deshidratarea). “Deshidratarea” este un termen ambiguu, deoarece nu diferenţiază pierderea simplă de apă de pierderea de sodiu: un deficit simplu de apă reduce proporţional CIC şi CEC, însă un deficit de sodiu reduce întot-



deauna CEC. Apare când aportul de apă este insuficient, pierderile obligatorii de apă continuă (transpiraţie, respiraţie), iar apa endogenă nu compensează deficitul.

Clinic se traduce prin sete, scăderea diurezei, eliberare ADH care diminuă eliminarea de Na şi Cl (reacţie aldosteronică) şi creşte densitatea urinară.

Deshidratarea poate fi:

• uşoară - se pierde 2% din greutate, clinic se manifestă prin sete;

• medie - deficitul de apă este de 5%; pe lângă sete apare oprirea secreţiilor salivare, lăcrimare, oligurie, adinamie;

• severă când există un deficit de 6-10%; apar halucinaţii şi delir.

Examenul fizic evidenţiază:

- în cazul reducerii volumului interstiţial: scade elasticitatea tegumentelor, globii oculari devin hipotoni, membranele şi tegumentele sunt uscate;

- în cazul reducerii volumului plasmatic: creşte frecvenţa cardiacă, apare aplatizarea jugularelor, se reduce tensiunea arterială.

1. Hipovolemia izoosmolară[1, 6]

Definiţie: pierderea de sodiu este aproximativ egală pierderii de apă. Volumul extracelular este redus, volumul intracelular este nemodificat.

Etiologie: hemoragii, exsudarea plasmei prin tegumentele arse, pierderi de lichide digestive (vomă, diaree, fistule), administrarea de diuretice, evacuarea repetată a ascitei, intoxicaţii cu sedative, monoxid de carbon etc.

Fiziopatologie: compensarea pierderii iniţiale de plasmă se face din lichidul interstiţial. Nu apar modificări majore ale osmolalităţii CEC, nu vor fi deplasări de lichide din şi spre compartimentul intracelular. Se reduce volumul CEC fără modificarea osmolalităţii.

Simptomatologie: sete, hipotensiune arterială, colaps, tahicardie, crampe musculare, hipotonie musculară.

Laborator: natriemia şi osmolaritatea serului sunt normale. Cresc concentraţia urinei, azotemia, hematocritul, hemoglobina (hemoconcentraţie).

Tratament: etiologic. Administrarea i.v. de soluţii electrolitice izotone (ser fiziologic, soluţie Ringer, soluţie Ringer lactat). Dacă pacientul prezintă hipotensiune arterială, repleţia volemică se va face în ritm rapid până la corectarea tensiunii arteriale cu o combinaţie de soluţii coloide şi cristaloide izotone (obţinerea rapidă şi persistentă a efectului volemic). Dacă pacientul nu prezintă hipotensiune arterială, repleţia volemică va corecta jumătate din defict în primele 6-8 ore, restul în următoarele 16 ore.

2. Hipovolemia hiperosmolară[1, 6]

Definiţie: pierderea de apă este mult mai importantă decât pierderea de sodiu (deficit total de apă). Se reduce spaţiul celular şi extracelular. Creşte osmolaritatea plasmatică.

Etiologie: aport redus de apă (catastrofe, restricţie iatrogenă, alimentare parenterală cu exces de sare), diabet insipid (nefrogen, neurogen), diabet zaharat, alcoolism, administrarea sărurilor de litiu, pierderi exagerate (febră, transpiraţii profuze, hiperven- tilare). Deficitele pure sunt rare: absenţa ADH, rezistenţa la efectele ADH (hipercalcemie, hipokaliemie, nefrita cronică), pacienţii vârstnici, pacienţii comatoşi care nu răspund la senzaţia de sete, utilizarea prelungită a ventilaţiei mecanice cu gaze uscate etc.

Fiziopatologie: pentru fiecare **1000** ml pierdute, sectorul celular va contribui cu **580** ml, cel interstiţial cu **380** ml, iar cel intravascular cu **70** ml.



Simptomatologie: setea este dominantă şi apare la un deficit de cea 1500 ml. Oliguria: la un deficit de cca 2000 ml. Hipotensiunea - la o pierdere de cca 3000 ml, asociată cu un puls filiform, cianoza extremităţilor, halucinaţii, tulburări de conştienţă.

Laborator: Na^+ seric >145 mEq/l. În primele 24-48 de ore nu apar modificări importante. Treptat cresc valorile hemoglobinei, hematocritului, proteinemiei, ureei.

Tratament: administrare de ser glucozat 5%, evaluarea repetată a tensiunii arteriale, a presiunii venoase centrale, a debitului urinar, şi determinări repetate ale sodiului. Corectarea rapidă prezintă riscul apariţiei edemului cerebral.

3. Hipovolemia hipoosmolară[1, 6]

Definiţie: pierderea de sodiu e mai importantă decât pierderea de apă.

Etiologie: pierderi digestive (vărsături, aspiraţie gastrică, diaree); pierderi renale (insuficienţă adrenocorticală, insuficienţă renală cronică; administrarea de diuretice de ansă şi osmotice); afecţiuni ale SNC (AVC, TCC, tumori): sindromul pierderii de sare; alte cauze: sindromul Schwartz-Bratter (hipersecreţie de ADH în cancerul pulmonar); adrenalectomie; pierderi cutanate excesive; regimuri hiposodate; iatrogen (administrare excesivă de SG 5%).

Simptomatologie: uscăciunea mucoaselor, accentuarea ridurilor, disfagie, disfonie, scăderea turgorului cutanat, hipotensiune arterială, tahicardie, colabare venoasă, extremităţi cianotice şi reci. Poliuria iniţială se modifică în oligurie. ROT exacerbate, tulburări de conştienţă, oboseală, crampe musculare, febră. Setea este absentă.

Laborator: natriemia 137 mmol/l, creşte hematocritul, azotemie reziduală, Na^+ urinar 10-20 mmol/24 de ore.

Tratament: administrarea de soluţii hipertone de NaCl (soluţie 0,45%).

Hipervolemia izoosmotică[1, 7]

Definiţie: excesul de apă este egal cu excesul de Na^+. Osmolaritatea serului este normală, volumul spaţiului extracelular creşte, volumul spaţiului intracelular rămâne normal.

Etiologie: administrarea excesivă de soluţii perfuzabile izotone, peste capacitatea de eliminare renală la pacienţi cu insuficienţă cardiacă; glomerulonefrite, sindrom nefrotic, uremie cronică, ciroză hepatică.

Fiziopatologie: aportul excesiv de lichide conduce la creşterea presiunii hidrostatice în capilarul arterial, uneori şi în cel venos, apa trecând în spaţiul interstiţial. Mecanismul este favorizat şi de alterarea permeabilităţii membranei capilare, determinată de hipoxie, acidoză, inflamaţie etc.

Simptomatologie: creştere în greutate, turgescenţă jugulară, edeme periferice, edem pulmonar (dispnee), tahipnee, hipertensiune venoasă.

Tratament: întreruperea aportului excesiv de lichide. Refacerea osmolalităţii CEC prin administrarea unor soluţii concentrate de NaCl. Forţarea diurezei (furosemid).

Hipervolemia hipoosmotică

Definiţie: exces de apă cu scăderea osmolarităţii serului, care determină creşterea spaţiului intra- şi extracelular.

Etiologie: insuficienţa renală oligoanurică, obstrucţii ale căilor urinare; creşterea excesivă a aportului hidric hipoton care depăşeşte posibilităţile de eliminare a surplusului hidric (creşterea nivelului ADH: afecţiuni hepatice cu/fără ascită în care ADH-ul



nu este inactivat, insuficienţa cardiacă congestivă tratată cu diuretice, hipersecreţia anormală de ADH din TCC, tumori cerebrale, sindrom Bartter etc.).

Simptomatologie: acumularea intramusculară a apei (cca 4% din greutate) provoacă apariţia crampelor musculare. Apariţia edemelor periferice evidente survine la un surplus de apă de 6% din greutatea corpului. Creşterea greutăţii cerebrale cu 2% induce modificări neurologice (cefalee, convulsii, dereglări de cunoştinţă, greţuri, vomă - edem cerebral). Apar: edeme interstiţiale, revărsate lichidiene, edem pulmonar.

Laborator: scad concentraţiile Na^+ şi Cl^-, hemoglobina. Creşte ureea serică; în caz de oligoanurie creşte K^+ şi PO_4^+, scade HCO_3^-. Na^+ urinar şi ureea urinară sunt reduse.

Tratament: restricţia hidrică, saliuretice (furosemid), tratament etiologic, epurare extrarenală.

Hipervolemia hiperosmotică

Definiţie: tulburare a echilibrului hidroelectrolitic, caracterizată prin exces real de sodiu. Creşterea osmolarităţii plasmatice conduce la expansiunea volumului extracelular şi reducerea volumului intracelular. În unele situaţii celulele pierd K^+ în schimbul Na^+ (fenomen de transmineralizare).

Etiologie: cel mai frecvent este de cauză iatrogenă prin aport excesiv de Na^+ prin soluţii perfuzabile hipertone (NaCl hiperton, bicarbonat de sodiu); sindromul Cushing, administrarea unor doze masive de corticosteroizi; ingestie de apă sărată (înec).

Simptomatologie: combinaţie de semne clinice de expandare volemică cu semne de suferinţă neurologică. Edeme periferice, edem pulmonar etc.; semne digestive: sete, reducerea salivaţiei, vomă, diaree; semne renale: oligurie, creşterea densităţii urinare; semne cardiovasculare: instabilitate hemodinamică, presiune venoasă crescută, risc de insuficienţă cardiacă; semne neurologice: ROT exacerbate, agitaţie, delir, tulburări de conştienţă.

Laborator: Na^+ seric 147 mmol/l, hematocrit scăzut.

Tratament: administrarea de apă pentru diluarea hiperosmolarităţii şi corectarea contracţiei CIC, concomitent cu administrarea de diuretice pentru eliminarea excesului de sodiu, tratament etiologic.

Sodiul (natriu)[8, 9, 10]

Concentraţia plasmatică normală a sodiului este 135-145 mmol/l, cea intracelulară 10-14 mmol/l. Acest gradient e menţinut de Na^+-K^+ ATP-ază.

Sodiul are rol în reglarea activităţii osmotice a lichidului extracelular, precum şi (sub forma bicarbonatului de sodiu) a echilibrului acido-bazic.

Hiponatremia[8, 9, 10]

18% din populaţia îngrijită la domiciliu prezintă un status hiponatremic. 53% din aceştia au prezentat cel puţin un episod hiponatremic în ultimele 12 luni (Miller, 1995). Hiponatremia este prezentă la 15-20% din internările în urgenţă şi survine la peste 20% din pacienţii critici. Rata mortalităţii pacienţilor cu status hiponatremic este 17,9% (Lee, 2000**)**.

Definiţie: Na^+ <135 mmol/l. Hiponatremia poate fi minimă (Na^+ 130-135 mmol/l, moderată Na^+ 125-129 mmol/l sau severă Na^+ sub 125 mmol/l). Hiponatremia este acută dacă e documentată apariţia ei sub 48 ore. Hiponatremia va fi considerată cronică (debut peste 48 ore) dacă nu sunt argumente clinice sau anamnestice care să contrazică această estimare.



Etiologie:

- pierderi cutanate: transpiraţie abundentă, plăgi secretante abundent, leziuni dermatologice exsudative cu translocaţie de apă extracelulară (edeme, urticarie, arsuri);
- pierderi de secreţii ale tubului digestiv prin vărsături, diaree, drenaje sau fistule intestinale, biliare, pancreatice;
- pierderi renale de sodiu şi apă: prin diuretice, boli renale, pierderi metabolice cu diureză osmotică, diabet zaharat decompensat, acidoză metabolică, boli endocrine;
- pierdere de apă şi Na în hemoragii;
- pierdere prin drenaj cavitar chirurgical sau paracenteze, toracocenteze;
- iatrogen prin restricţia excesivă de sodiu la pacienţii cardiaci şi la cei cu terapie cortizonică.

Deficitul de Na^+ (mmol/l) = 0,6 x Greutate (kg) x (140 - Na^+)

Pierdere evaluată în ser fiziologic 0,9% = 3,9 x Greutate (kg) x (140-Na^+)

Clasificarea hiponatriemiei:

I. Hiponatriemie fără hiposmolaritate plasmatică (hiperglicemie, cetoacidoză şi stările hiperosmolare noncetozice, tratamentul perioperator cu glucocortocoizi, administrare de manitol, soluţii irigatoare ce conţin glicină, hiperlipidemie, hiperproteinemie).

II. Hiponatriemie cu hiposmolaritate plasmatică

1. Hiponatremia hipovolemică hipoosmolară (insuficienţă suprarenaliană, insuficienţă renală cronică, diaree, vomă, arsuri, acumulare în "spaţiul trei");
2. Hiponatriemia izovolemică hipoosmolară (perfuzie de lichide hipotone, hiponatremia postoperatorie, tratament cu oxitocină, insuficienţa hipofizară, sindromul secreţiei inadecvate de vasopresină);
3. Hiponatremia hipervolemică hipoosmolară - "hiponatremie de diluţie" (insuficienţă cardiacă congestivă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic, insuficienţă renală, ventilaţie mecanică în regim PEEP).

Simptomatologie: Simptomele sunt cele ale patologiei de bază, ale hipovolemiei sau hipervolemiei. În caz de hipoosmolaritate se dezvoltă edemul cerebral.

- Na^+: 130-135 mmol/l - pacient asimptomatic
- Na^+: 125-130 mmol/l - anorexie, greaţă, vărsături, vomă, cefalee
- Na^+: 115-125 mmol/l - somnolenţă, confuzie, agitaţie, halucinaţii, incontinenţă, hipoventilaţie, mialgii
- Na^+ <115 mmol/l - convulsii, comă, bradicardie, insuficienţă respiratorie, mioclonii, areflexie, semne neurologice de focar.

Strategia de diagnostic a hiponatriemiei[8, 10]**:**

1. Măsurarea osmolalităţii plasmei care poate fi:

- **normală** (280-295 mOsm/kg H_2O), aceasta apare în pseudohiponatremiile din hiperlipidemie, hiperproteinemie şi în irigarea tractului genitourinar cu glicină;
- **crescută** (mai mare de 295 mOsm/kg H_2O) se întâlneşte în hiperglicemie, comă hiperosmolară noncetozică, uremie, substanţe hipertone (manitol, glicerol);
- **scăzută** (mai mică de 280 mOsm/kg H_2O) - în acest caz se evaluează statusul volemic.

2. Excluderea pseudohiponatremiei (Osm >300 mOsm/kg H_2O, hiponatremia hiperosmolară din hiperglicemie, exces de manitol, intoxicaţie cu etilenglicol);
3. Determinarea glicemiei;



4. Calcularea diferenţei osmolare (gap osmolar);
5. Aprecierea volemiei:

• **hipovolemia** apare prin:

- pierderi non-renale (Na^+ urinar mai mic de 15 mmol/l, osmolaritatea urinară mai mare de 400 mOsm/kg H_20): gastrointestinale, cutanate, acumulare în "spaţiul trei", restricţia aportului de sodiu;
- pierderi renale (Na^+ urinar mai mare de 30 mmol/1, osmolaritatea urinară mai mică de 300-400 mOsm/kg H_2O) ce se produce prin: diuretice, insuficienţă renală cu afectare tubulară, insuficienţă de mineralocorticoizi;

• **euvolemia** din SIADH: Na^+ urinar >30 mmol/l, osmolaritatea urinară >300- 400 mOsm/kg H_2O), hipotiroidism, deficit de glucocorticoizi, intoxicaţie cu apă, medicamente (AINS, clofibrat, antipsihotice, antidepresive);

• **hipervolemia**

- Na^+ urinar <15 mmol/1, Osm urinară >400 mOsm/kg H_2O în: insuficienţa cardiacă congestivă, ciroză hepatică, sindrom nefrotic;
- Na^+ urinar >30 mmol/1 în insuficienţa renală.

6. Depistarea prezenţei edemelor;
7. Evaluarea funcţiei renale.

Tratament[8, 9, 10]:

Excesul de apă se evacuează prin limitarea aportului de apă la 1000 ml/zi sau prin administrarea de diuretice de ansă. În caz de hiponatremie de diluţie, restricţia hidrică va fi de 200-500 ml în 24 ore cu aport sodic normal şi supravegherea diurezei, natremiei şi greutăţii corporale.

Se corectează glicemia şi se compensează diabetul zaharat.

Pierderile de Na^+ se corectează prin perfuzare cu soluţie de NaCl izo- sau hipertonă. De reţinut că 1000 ml de ser fiziologic conţin 153 mmol NaCl. Corecţia hiponatremiei severe se va face astfel (conform ghidului European Society of Intensive Care Medicine 2014)[11]:

- tratamentul în prima oră: p.i.v. 150 ml soluţie salină hipertonă 3% sau echivalent în 20 minute;
- după 20 minute se verifică nivelul Na^+ seric apoi se repetă administrarea p.i.v. 150 ml soluţie salină hipertonă 3% sau echivalent în 20 minute;
- se repetă de două ori administrarea sau până ce nivelul Na^+ seric creşte cu 5 mmol/1 (monitorizarea clinică şi biochimică trebuie să fie disponibilă!);
- dacă se obţine ameliorarea simptomelor după creşterea cu 5 mmol/l a nivelului Na^+ seric în prima oră se opreşte p.i.v. cu soluţia salină hipertonă 3%, se menţine linia venoasă cu p.i.v. de ser fiziologic până ce este corectată cauza care a determinat hipo- natremia. Se limitează creşterea nivelului Na^+ seric la un total de 10 mmol/l în primele 24 ore şi adiţional cu 8 mmol/1 la fiecare 24 ore după ce concentraţia sodiului seric ajunge la 130 mmol/1. Se verifică nivelul Na^+ seric la 6, 12 şi 24 ore după ce aceasta s-a stabilizat;
- dacă nu se obţine ameliorarea simptomelor după creşterea cu 5 mmol/l a nivelului Na^+ seric în prima oră se continuă p.i.v. cu soluţia salină hipertonă 3% sau echivalentă până la o creştere adiţională de 1 mmol/l/oră a nivelului Na^+ seric. Se întrerupe p.i.v. dacă se ameliorează simptomatologia, nivelul Na^+ seric creşte cu 10 mmol/l



sau nivelul Na^+ seric ajunge la 130 mmol/l (oricare dintre acestea apare prima). Se caută alte explicaţii pentru apariţia simptomatologiei respective. Se verifică nivelul Na^+ seric la fiecare 4 ore cât timp p.i.v. cu soluţia salină hipertonă 3% sau echivalentă este administrată în continuare. Este importantă corectarea hipopotasemiei.

Complicaţia principală a unei corecţii rapide este demielinizarea pontină. Se previne apariţia hipernatremiei în timpul primelor 5 zile de terapie la pacienţii cu alcoolism sau boli hepatice.

Corecţia hiponatremiei se poate efectua şi prin eliminarea apei libere, volumul căreia se poate calcula după formula:

$$H_2O_{exces} = 0,6 \text{ x masa corporală x } (1\text{-}Na^+ \text{ seric})/(Na^+ \text{ dorit})$$

O diureză de 7 litri timp de 5-10 ore, însoţită de o administrare de 3,5 litri de ser fiziologic creşte osmolaritatea serului cu cca 1-2 mEq/oră. Acelaşi efect, dar fără a elimina apa liberă, îl provoacă administrarea a 1000 ml din soluţia 3% de NaCl.[12]

Hiponatremia cu euvolemie ridică suspiciunea unui sindrom de secreţie inadecvată de ADH (SIADH). Criteriile de diagnostic sunt:

- hiponatremie cu hipoosmolaritate;
- eliminare permanentă de sodiu (eliminarea este proporţională cu ingestia);
- hiperosmolaritate urinară în raport cu plasma;
- absenţa altor cauze care pot să determine scăderea capacităţii de diluţie a rinichiului;
- absenţa hiponatremiei şi a hipoosmolarităţii după restricţie de apă.

Tratamentul este de substituţie:

- tratamentul bolii de bază;
- restricţie de apă până la 400 ml/zi;
- demeclociclina, diuretice de ansă;
- utilizarea antagoniştilor de receptori V_2 de vasopresină este controversată.

În cazul suspiciunii prezenţei unei insuficienţe suprarenaliene se va administra ser fiziologic sau soluţii macromoleculare (în caz de colaps), hemisuccinat de hidrocortizon (100 mg i.v. la 6 ore) şi se va recolta cortisolemia (testul cu tetracosactide se va efectua ulterior).

Hipernatremia[8, 9, 10]

Hipernatremia este prezentă la 51% din pacienţii vârstnici decedaţi în perioada postoperatorie. Aproximativ 75% dintre pacienţii cu hipernatremii peste 160 mEq/l decedează. La copii mortalitatea este mai redusă (45%), dar sechelele neurologice sunt frecvente (Arieff AI, 1976).

Definiţie: Na^+ 145 mmol/l. Este asociată întotdeauna cu hiperosmolaritate şi deci cu deshidratare intracelular.

Etiologie: aport excesiv de sodiu (perfuzii cu soluţii hipertone ce conţin natriu, hiperalimentarea artificială, tratament cu medicamente ce conţin Na^+; eliminarea scăzută de sodiu din hiperaldosteronismul primar, tratamentul cu corticosteroizi, hipernatremia esenţială encefalogenică din TCC, tumorile hipotalamice sau frontale) sau pierdere preponderentă de apă liberă (febră, mediu torid, boli infecţioase, ventilaţie mecanică cu



aer neumidificat, plăgi masive deschise, combustii, patologii exfoliative ale pielii, aspiraţie gastrică, diaree, vomă, tratament diuretic, diabet insipid).

Fiziopatologie: Retenţiile sodice normo- sau hiperosmotice determină în principal apariţia edemului. Hipernatremia se poate clasifica astfel:

I. Hipernatremie hipovolemică (orice pierdere de lichide hipotone - diureza forţată, pierderile gastrointestinale, cutanate sau respiratorii).

II. Hipernatremie izovolemică (provocată de pierderi hipotone incorect compensate, perfuzii cu SG 5% sau de diabetul insipid).

III. Hipernatremie hipervolemică - este de obicei iatrogenă (administrare de soluţii hipertone).

Simptomatologie: sete, slăbiciune, dezorientare, hiperexcitabilitate musculară, rigiditate, pierderea cunoştinţei. Hipernatremia acută poate provoca modificări ale volumului cerebral, cu leziuni vasculare, cerebrale, hemoragii, tromboze de sinusuri.

Tratament: Scopul tratamentului constă din corecţia deficitului de apă.

Refacerea volemiei şi menţinerea funcţiei renale este prioritară faţă de refacerea deficitului hidric. După refacerea volemiei cu ser fiziologic 0,9%, se corectează deficitul de apă cu ser glucozat 5% sau NaCl 0,45%. Corecţia rapidă a hipernatremiei cronice poate provoca edem cerebral. O jumătate din deficitul volumului de apă se va corecta în primele 12-24 ore, iar restul deficitului în următoarele 24-48 ore. Ca metodă alternativă este corecţia hipernatremiei cu o viteză de 0,5 mmol/l pe oră. Formula calculării deficitului de apă este următoarea:

$$H_2O_{deficit} = 0,6 \text{ x Greutate (kg) x } 1\text{- } (Na^+_{seric}/140) \text{ sau}$$

$$H_2O_{deficit} = 0,6 \text{ x Greutate (kg) x } 1\text{- } (\text{osmolaritate}/280)$$

Hipernatremia din diabetul insipid se corectează prin refacere volemică şi terapie de substituţie (desmopresină - analog artificial al ADH). Efectul terapeutic se manifestă peste câteva zile.

Potasiul (kaliu)[8, 9, 10]

Cation cu o concentraţie plasmatică de 3,5-5,2 mmol/l şi intracelulară de 140- 150 mmol/l. Scăderea K^+ plasmatic cu 1 mmol/l indică un deficit intracelular total de 300-400 mmol K^+.

Balanţa internă: Nivelul intracelular depinde de Na^+-K^+ ATP-ază şi de factorii care-i reglează transportul transmembranar. Alcaloza, insulina, stimularea simpatică (adrenalina) facilitează transportul K^+ în celulă. Acidoza, efortul fizic intens şi hiperosmolaritatea extracelulară determină ieşirea K^+ din celulă. Pentru a menţine electroneutralitatea, pătrunderea intracelulară a H^+ în acidoză impune eflux de K^+. Stările hiperosmolare (de exemplu, hiperglicemia) induc depleţie intracelulară de K^+ prin mecanism indirect, atrăgând apa din celulă. Stările hipoosmolare nu au nici un efect asupra concentraţiei K^+!

Balanţa externă: Aportul zilnic de K^+ este mai mare decât toată cantitatea extracelulară. Hiperkaliemia se evită prin redistribuţia K^+ şi implicarea mecanismelor renale. 90% din K^+ filtrat glomerular se reabsoarbe în tubul contort proximal; excreţia sa are loc în tubul contort distal şi colector, la schimb cu Na^+ prin mecanism activ



aldosteron-dependent. Dacă K^+ plasmatic creşte, K^+ este secretat în urină, resorbindu-se la schimb H^+ ceea ce determină scăderea pH-ului sanguin şi acidoză metabolică.

Hipopotasemia[8, 9, 10]

Definiţie: scăderea nivelului plasmatic de K^+ sub 3,5 mmol/l.

Etiologie:

• Scăderea aportului alimentar - la o persoană sănătoasă aceasta este, practic, dificil de realizat (inaniţie, anorexie mentală, geofagie, alcoolism, alimentaţie parenterală carenţată) sau imposibilitatea de ingestie (tumori, stenoze, afecţiuni inflamatorii ale cavităţii bucale, faringelui, esofagului).

• Dereglări de absorbţie (steatoree, boala Crohn, enterita tuberculoasă).

• Creşterea eliminărilor urinare (hiperaldosteronismul primar sau secundar din ciroza hepatică, insuficienţa hepatică, insuficienţa cardiacă congestivă, hipertensiunea malignă), sindromul Cushing, sindromul nefritic, sindromul Fanconi, stenoza arterei renale, IRA poliurică, corticoterapia prelungită, salicilaţii, diureticele, aminoglicozidele, antibioticele, citostaticele, hipomagneziemia, hipocloremia, hipercapnia, hipovolemia.

• Pierderi digestive crescute prin vomă, aspiraţie gastrică, fistule intestinale, stomă, diaree, adenom vilos al colonului, sindromul Zollinger-Elison.

• Redistribuire - cantitatea totală de K^+ poate să nu sufere modificări (agoniştii beta$_2$-adrenergici pot provoca hipokaliemie acută, iar pacienţii trataţi cu beta-blocante sau beta-simpatomimetice au tendinţă la hiperkaliemie). Alcaloza respiratorie (hiperventilare, ventilare pulmonară artificială) sau metabolică, insulinoterapia şi administrarea soluţiilor glucozate, hiperglicemia, tratamentul cetoacidozei şi hiperosmolarităţii diabetice, statusul anabolic, terapia cu ciancobalamină a anemiei pernicioase (hiperproducţie eritrocitară) cresc influxul de K^+ în celule.

Fiziopatologie: Deficitul acut de potasiu interesează doar K^+ extracelular, nivelul celui intracelular fiind normal ori uşor scăzut. La aceşti pacienţi sunt afectaţi în mod special muşchii netezi şi cordul, dar muşchii striaţi rămân indemni. Deficitul cronic este rezultatul unei balanţe negative mici, dar zilnice. Apar pierderi intracelulare, schimbul renal tubular cu Na^+ deviază spre H^+ (în locul K^+), ceea ce duce la formarea unei urine acide cu alcaloză metabolică. În alcaloză, prin mecanism renal, se economiseşte H^+, eliminându-se K^+. Celulele de asemenea cedează H^+ în favoarea K^+. La un nivel de K^+ de 2,5 - 3 mmol/1 se dereglează excitabilitatea neuromusculară.

Gradientul transmembranar crescut hiperpolarizează membrana, creşte pragul de depolarizare. Nivelele serice sub 2 mmol/1 cresc riscul de necroză musculară striată. Asupra cordului hipokaliemia se manifestă prin modificări ECG (subdenivelarea segmentului S-T, diminuarea amplitudinii undei T, inversia undei T, apariţia undei U, lărgirea intervalului Q-T) şi prin dereglări de ritm. Creşte sensibilitatea cordului la catecolamine.

Simptomatologie:

Cord - tahicardie, extrasistolie, modificări ECG.

Musculatură - hipotonus, pareză flască, insuficienţă ventilatorie, ileus paralitic.

Rinichi - se dezvoltă nefropatia kaliopenică, cu scăderea ratei de filtrare glomerulară, scăderea capacităţii de concentrare tubulară, alcaloză metabolică.

Tratament în funcţie de severitatea hipo K^+:



Tratament, etiologic. În cazul hipokaliemiei uşoare (3,5-4 mmol/l) se va administra o dietă bogată în K^+ (sucuri de fructe, piureuri şi sucuri de legume, lapte, carne), iar pacientul va fi supravegheat.

Dacă K^+ 3 mmol/l, corecţia este obligatorie, chiar dacă nu sunt manifestări clinice. Dacă nivelul de K^+ este 3-3,5 mmol/l şi sunt modificări ECG, corecţia este de asemenea obligatorie. O deosebită atenţie necesită pacienţii digitalizaţi, la care kaliemia va fi menţinută în limitele de 3,5-4,5 mmol/l.

Pacientul cu acidoză, care are un nivel de 3,5 mmol/1 de K^+, va necesita terapie de corecţie. Pacientul în alcaloză, cu un nivel identic de potasiu, nu va necesita tratament corector.

La pacientul cu hipokaliemie-hipocloremie, administrarea sol. KCl este de elecţie, la cel cu cetoacidoză diabetică se va administra fosfatul de potasiu, deoarece hipofosfatemia însoţeşte această patologie.

Doza uzuală per os este de 50-100 mEq K^+ pe zi. Administrarea intravenoasă poate genera cardiotoxicitate, iar concentraţia de 40 mEq/l irită venele. Viteza maximală de administrare a K^+ intravenos este de 40 mEq/oră, permisă numai în hipokaliemia critică. De obicei se administrează 20 mEq/oră. Deficitul extracelular este corectat rapid, însă cel intracelular necesită o administrare de K^+ timp de mai multe zile. Este necesară monitorizarea ECG, precum şi repetarea ionogramei serice.

Numeroşi pacienţi cu deficit de K^+ au şi un deficit de magneziu (acesta este important pentru utilizarea K^+ şi pentru menţinerea unui nivel intracelular de K^+, în special la nivel miocardic).

Hiperpotasemia[8, 9, 10]

Definiţie: creşterea nivelului plasmatic de K^+ peste 5,3 mmol/l.

Etiologie: Deseori, este o redistribuţie a capitalului potasic. Cantitatea totală poate fi normală, crescută sau scăzută.

- Pseudohiperkaliemie: hemoliză in vitro, garou, anemie pernicioasă.
- Redistribuirea capitalului potasic (hemoliză, liza tumorii, necroza muşchilor striaţi, crush-sindrom, CID, arsuri, reperfuzia unui ţesut ischemiat, intoxicaţia cu glicozide, care blochează activitatea Na^+-K^+ ATPazei; perfuzie cu glucoză concentrată sau manitol, care cresc osmolaritatea plasmatică şi impun efluxul osmotic de K^+; perfuzia cu arginină favorizează efluxul celular de K^+.
- La pacienţii cu sindrom de denervare, leziune medulară, afecţiune a motoneuronilor, arsuri, leziune musculară extinsă, crush-sindrom etc. hiperkaliemia poate atinge niveluri periculoase, cu risc de stop cardiac. Severitatea hiperkaliemiei depinde de masa musculară afectată, pericolul fiind maxim după 5-10 zile de la debutul afecţiunilor amintite. Aproximativ în 60 zile masa musculară şi conţinutul de K^+ în aceasta scade până la niveluri care nu determină hiperkaliemie evidentă. Pacienţii cu boli nervoase degenerative, poliomielită, neuroinfecţii cronice, tetanos, prezintă risc de a prezenta o hiperkaliemie permanentă.
- Creşterea catabolismului endogen, diabetul zaharat.
- Creşterea aportului de K^+: risc sporit prezintă pacienţii vârstnici, cu o diureză sub 500 ml/zi; în cazul administrării de penicilină şi a tranfuziilor cu sângele conservat.



- Hiperkaliemia prin excreţie diminuată: insuficienţa renală de orice etiologie şi durată, dacă GFR este sub 5 ml/min. Un deosebit pericol prezintă pacientul cu GFR scăzută, tratat cu aminoglicozide, ciclosporină, diuretice economisitoare de K^+, preparate antialdosteronice.

Fiziopatologie: Hiperkaliemia realizează trei efecte importante, interesând echilibrul acido-bazic, muşchiul striat, cel neted şi cordul. La nivelul musculaturii striate excesul de K^+ creşte excitabilitatea musculară care antagonizează efectele mioplegicelor antidepolarizante.

Simptomatologie: Hiperkaliemia reprezintă o stare critică, stopul cardiac fiind consecinţa cea mai gravă. Modificările electrocardiografice sunt următoarele:

K^+ = 5,5 mmol/l: unda T-ascuţită ("ca un cort");

K^+ = 6-7 mmol/l: unda T înaltă sau bifazică, interval PR alungit, unda P redusă;

K^+ = 8-10 mmol/l: unda P absentă,

QRS lărgit, unda S devine adâncă şi largă, intervalul P-R este neregulat. Uneori complexul QRS are un aspect sinusoidal;

K^+ 10 mmol/l poate provoca asistolie sau fibrilaţie ventriculară (mai rară).

La pacienţii cu pacemaker primul semn al hiperkaliemiei este disocierea ritmului stimul-contacţie, deoarece creşte energia necesară pentru stimularea atrială, astfel că trecerea la stimularea ventriculară pe durata hiperkaliemiei este mai eficace.

Concentraţii mai mari de 9-12 mmol/1 duc la pareze de tip flasc din cauza hipopolarizării membranei calulare cu efect letal.



Figura 28.3. Hiperpotasemie - aspect ECG.

Tratament

Scopul terapiei este:

1. Protecţia cardiacă prin antagonizarea efectelor hiper K^+;
2. Introducerea K^+ în celule;
3. Îndepărtarea K^+ din organism;
4. Monitorizarea K^+ pentru *hiper K^+ de rebound;*
5. Prevenirea recurenţei hiper K^+.

Evaluarea statusului volemic. Dacă asociază hipovolemie, se administrează fluide (creşterea excreţiei renale de K^+). Toate măsurile descrise au scopul de a câştiga timp pentru organizarea hemodializei, dacă e necesară. Obligatoriu se monitorizează electrocardiograma şi ionograma.

• K^+ 5,5-6,0 mmo/l

- Administrare de răşini schimbătoare de K^+ (ex. calcium resonium 15-30 g sau polistiren sulfonat - Kayexalate 15-30 g în 50-100 ml sorbitol 20%). Administrare p.o. sau prin clismă. 1 gram de răşină scade K^+ cu 0,5 mmol/1. Debutul efectului la 1-3 ore. Efect maxim la 6 ore.



- Administrare de diuretice (ex. furosemid 1 mg/kg i.v. lent). Debutul efectului odată cu debutul diurezei.

- Dializa (hemodializa e mai eficientă decât dializa peritoneală). Debut imediat. Poate îndepărta 25-30 mmol K^+/oră.

• **K^+ 6,0-6,5 mmo/l**

- Administrarea soluţiei dextroză/insulină (10 u.i. insulină cristalină şi 50 g glucoza i.v. în 15-30 min) în asociere cu tratamentele precedente. De monitorizat glicemia. E necesar de a asigura un aport de glucoză de 250-500 mg/kg/oră pentru a evita hipoglicemia. Debutul efectului la 15-30 min. Efect maxim la 30-60 min.

• **K^+ 6,5 mmo/1**

- Introducere K^+ în celule cu salbutamol 5 mg nebulizat - pot fi necesare mai multe doze. Debutul efectului la 15-30 min.

- Introducere K^+ în celule cu bicarbonat de sodiu 50 mmol i.v. în 5 min dacă este prezentă acidoza metabolică (mai puţin eficient, de asociat cu glucoza-insulină şi salbutamol). Debutul efectului la 15-30 min. Hiperventilarea pacientului are efecte asemănătoare administrării bicarbonatului. La creşterea pH cu 0,1, nivelul K^+ scade cu 0,13 mmol/l. Nu se va administra bicarbonatul până nu dispare efectul administrării Ca^{++} (30-60 min), deoarece ultimul va precipita.

- Clorura de calciu 10 ml 10% i.v. în 2-5 min (antagonizează efectele toxice ale hiper K^+ pe membrana fibrelor musculare). $CaCl_2$ 15-50 mg/kg sau Ca-gluconat 50- 100 mg/kg i.v. este remediul de elecţie, cu efect imediat. Poate proteja cordul de apariţia fibrilaţiei ventriculare, dar nu scade K^+ seric. Debutul efectului la 1-3 min şi durată de acţiune de 30-60 min. De asociat precedentelor.

Hemodializa este metoda cea mai eficientă pentru a îndepărta K^+ din organism. Indicaţii:

- Hiper K^+ asociată cu insuficienţă renală cronică;
- Hiper K^+ asociată cu insuficienţă renală acută oligurică (diureza <400 ml/zi);
- Hiper K^+ asociată cu leziuni tisulare semnificative;
- Hiper K^+ rezistentă la tratamentul medical.

Se întâlneşte frecvent rebound-ul hiperpotasemiei; la pacienţii instabili hemofiltrarea continuă veno-venoasă (CVVH) are un risc mai mic de a compromite debitul cardiac decât hemodializa intermitentă.

Bibliografie

1. Belii A. Tulburările hidrice şi electrolitice: principii de diagnostic şi corecţie.
2. Bostaca I. Tulburările echilibrului hidroelectrolitic. în Clinică medicală (sub red. CI Negoiţă) Ed. Didactică şi pedagogică RA, Bucureşti 1995: 512-533.
3. Guyton AC, Hall JE. Tratat de fiziologie a omului, Ediţia a Xl-a. Editura Medicală Callisto, Bucureşti 2007.
4. Knoers NVAM. Hyperactive Vasopressin receptors and disturbed water homeostasis. New Engl J Med 2005; 352: 1847-1849.
5. Baxter CR, Shires T. Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns. Ann N Y Acad Sci 1968; 150: 874-94.



6. Saunders CE, Ho MT. Fluid, electrolyte and acid-base emergencies. In Current emergency diagnosis and treatment. Prentice-Hall International Inc. 1992: 683-690.
7. Fischbach F. Pulmonary Function, ANGs and Electrolyte Studies. în A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 8 Ed., 2009: 1009-1012.
8. Grigoraş I. Anestezie şi terapie intensivă. Principii de bază. Ed. Institutul European Iaşi, 2007: 401- 516.
9. Sedlacek M, Schoolwerth AC, Remillard BD. Electrolyte disturbances in the Intensive Care Unit. Seminars in Dialysis. 2006; 19: 496-501.
10. Ungureanu G, Covic A. Terapeutică medicală. Ed. Polirom Iaşi 2014: 719-743.
11. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn E, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Intensive Care Med 2014; 40: 320-331.
12. Yeates KE, Singer M, Morton AR. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. CMAJ 2004; 170: 365-369.

